

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



TESIS DOCTORAL

**El uso de fármacos Antrirretrovirales no aprobados en niños en la
cohorte pediátrica con infección VIH de la Comunidad de Madrid**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Elisa Fernández Cooke

Directores

José Tomás Ramos Amador
Jesús Ruiz Contreras

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría



**El uso de fármacos Antirretrovirales no aprobados en niños en la
cohorte Pediátrica con infección VIH de la Comunidad de Madrid**

TESIS DOCTORAL

Elisa Fernández Cooke

Directores de Tesis:

Dr. José Tomás Ramos Amador

Dr. Jesús Ruiz Contreras

Madrid, 2013



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

Hospital Clínico San Carlos
Martín Lago, s/n - 28040 Madrid
Tels.: 91 330 35 00 / 55
Fax: 91 330 35 53

EL PROF. FLORENCIO BALBOA DE PAZ, PROF. TITULAR DE PEDIATRÍA Y
DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DE LA FACULTAD DE
MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

HACE CONSTAR:

Que, la Dra. Dña. Elisa Fernández Cooke, ha realizado el trabajo de investigación
titulado: "EL USO DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES NO APROBADOS EN
NIÑOS EN LA COHORTE PEDIÁTRICA CON INFECCIÓN VIH DE LA
COMUNIDAD DE MADRID". Este trabajo se encuentra terminado y reúne todas
condiciones para ser presentado como Tesis Doctoral.

Madrid, noviembre de 2013.

P.D.  

Fdo.: Prof. F. Balboa de Paz

Director Dpto. Pediatría



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

Hospital Clínico San Carlos

Martín Lago, s/n - 28040 Madrid

Tels.: 91 330 35 00 / 55

Fax: 91 330 35 53

EL DR. D. JOSÉ TOMÁS RAMOS AMADOR Y EL PROFESOR D. JESÚS RUIZ CONTRERAS, PROFESOR TITULAR DE PEDIATRÍA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

HACEN CONSTAR:

Que la Dra. Dña. **Elisa Fernández Cooke** ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado **"EL USO DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES NO APROBADOS EN NIÑOS EN LA COHORTE PEDIÁTRICA CON INFECCIÓN VIH DE LA COMUNIDAD DE MADRID"**. Este trabajo se encuentra terminado y reúne todas las condiciones para ser presentado como Tesis Doctoral.

Madrid, Noviembre de 2013.

A la memoria de mi madre...

Agradecimientos

A todos los niños que integran la cohorte y a las personas que se dedican a su cuidado.

A la memoria del Profesor Nogales que supervisó los primeros pasos de este trabajo y siempre transmitió su entusiasmo por la docencia y la labor académica en el mundo de la pediatría.

Al Dr. José Tomás Ramos Amador, por dirigir esta tesis, por sus indicaciones y consejos y sobre todo por transmitirme su entusiasmo por el mundo de las enfermedades infecciosas y especialmente el VIH.

Al Dr. Jesús Ruiz Contreras, por haber sido un guía y referente durante mi formación pediátrica y por haber codirigido esta tesis, dándome los ánimos y consejos finales que necesitaba.

A la Dra. Maribel González Tomé, por transmitirme sus conocimientos sobre VIH pediátrico, por sus sabios consejos y lo más importante por ser una buena amiga.

Al Dr. Pablo Rojo por haberme guiado por la residencia como tutor, por animarme a realizar la tesis, por abrirme los horizontes fuera de España, por su amistad y por tenerme siempre en cuenta.

A África Holguín, por transmitirme sus conocimientos en virología y por sus correcciones y consejos.

A Maite, por su paciencia, por su impresionante memoria y por ser tan cercana y cariñosa.

A Pepa y Marisa, cabeza y corazón de la cohorte, por sus sabios consejos y apoyo.

A Santi, por su paciencia y ayuda con el análisis de la base de datos.

A mi padre, porque siendo como es, me ha hecho como soy.

A mi hermana, por su apoyo y por ser ejemplo de lucha, constancia y esfuerzo.

A Steve, por ser el perfecto compañero, por la locura de seguirme hasta España para que esta tesis viera su fin. Por el apoyo en lo técnico y lo personal, por sus duras críticas y sabios consejos. Por su amor.

A mis amigos Laura, Marta, Elvi, Ana, Ester, Javi, Moncho, María y “El Local” por estar ahí.

Tabla de contenidos

ABREVIATURAS	9
SUMMARY	15
I. INTRODUCCION.....	23
Epidemiología, evolución natural y acceso al TAR de la infección VIH	24
El virus	27
Tratamiento antirretroviral	29
Problemas de la dosificación y formas de presentación en niños.	51
Antecedentes y estado actual de la legislación y la investigación pediátrica	53
Ensayos clínicos en antirretrovirales en pediatría.	57
VIH y mutaciones	59
II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	65
III. OBJETIVOS.....	67
Objetivo principal.....	67
Objetivos secundarios	67
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	69
Diseño del estudio	69
Población de estudio.....	69
Recogida de datos	69
Definiciones y conceptos.....	70
Análisis estadístico	73
V. RESULTADOS.....	75
Características epidemiológicas, clínicas e inmunológicas de la cohorte.	75
Características de los pacientes que han tomado fármacos aprobados.....	75
Características de los pacientes que han tomado algún FNA.....	75
Comparación de los niños que han tomado fármacos aprobados con los niños que han recibido FNA.	76
Evolución de la aprobación de los ARV, comparación de las agencias reguladoras: FDA y EMA.	78
Descripción de las prescripciones de los fármacos antirretrovirales.....	82
Descripción de la prescripción de los FNA.....	83
Descripción de los pacientes y el TAR previo en el momento de la prescripción de un fármaco <i>off label</i>	85
Descripción de los motivos de inicio de un fármaco <i>off label</i>	89
Evolución de respuesta al tratamiento	93

Descripción del perfil de efectos secundarios	98
Descripción de los motivos de suspensión de los fármacos prescritos <i>off label</i>	101
Descripción de datos de dosis	104
Perfil de mutaciones de resistencia en pacientes con fracaso terapéutico.	106
VI. DISCUSIÓN.....	111
Características de los niños del estudio	111
Prescripciones de fármacos no aprobados.....	112
Comparación de las diferentes agencias reguladoras: FDA y EMA.....	114
Motivos de inicio de un fármaco <i>off label</i>	115
Evolución de respuesta al tratamiento	116
Efectos secundarios encontrados tras la prescripción de ARV <i>off label</i>	121
Los motivos de suspensión de los fármacos <i>off label</i>	127
La dosificación de los fármacos antirretrovirales no aprobados.	129
Perfil de mutaciones de resistencia en pacientes que suspendieron un FNA por fallo de tratamiento.	149
VII. LIMITACIONES.....	151
VIII. CONCLUSIONES.....	153
IX. COMUNICACIONES EN RELACIÓN EN LA TESIS	155
Trabajo de suficiencia investigadora. UCM 2009.....	155
Comunicaciones a congresos.....	155
X. ANEXOS.....	157
XI. BIBLIOGRAFÍA	165

ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
APV	Amprenavir
ABC	Abacavir
ADN/ARN	Ácido desoxiribonucleico/Ácido ribonucleico
ATV	Atazanavir
ARV	Antirretrovirales
APV	Amprenavir
ABC	Abacavir
ADN/ARN	Ácido desoxiribonucleico/Ácido ribonucleico
BD	Pauta de tratamiento administrada dos veces al día
CAM	Comunidad Autónoma de Madrid
COHERE	Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe
d4T	Estavudina
CAM	Comunidad Autónoma de Madrid
COHERE	Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe
CV	Carga viral
d4T	Estavudina
ddI	Didanosina
DRV	Darunavir
DE	Desviación estándar
DMO	Densidad mineral ósea
EFV	Efavirenz
EMA	European Medicines Agency
EPAR	Informe público Europeo de evaluación
ENF	Enfuvirtide
EC	Ensayo clínico
ESPID	Sociedad Europea de Infectología Pediátrica
ESTHER	Red de solidaridad hospitalaria contra el sida.
ETR	Etravirina
FNA	Fármacos antirretrovirales no aprobados
FDA	Food And Drug Administration
FT	Ficha técnica
FIPSE	FIPSE: Fundación para la Investigación y la prevención del sida en España
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina

IDV	Indinavir
IF	Inhibidores de la fusión
InInt	Inhibidores de la integrasa
IP	Inhibidores de la proteasa
IP/r ó IPpot	Inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir
IP no Pot	IP no potenciado con ritonavir
IQR	Rango intercuartílico
ITIAN	Inhibidor/es transcriptasa inversa análogos nucleósido o nucleótido
ITINN	Inhibidor/es transcriptasa inversa no nucleósidos
IMC	Índice de masa corporal
KVX	Kivexa®
LPV	Lopinavir
LPV/r	Lopinavir potenciado con ritonavir
MVC	Maraviroc
NFV	Nelfinavir
NVP	Nevirapina
Fármacos <i>off label</i>	Fármacos utilizados fuera de indicaciones de FT
OD	Pauta de administración una vez al día
PMTCT	Prevención de la transmisión materno fetal
PENTA	Red pediátrica Europea para el tratamiento del sida
PACTG	Pediatric AIDS Clinical Trials Group
PIP	Plan de Investigación Pediátrico
PDCO	European Paediatric Committee
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
RAL	Raltegravir
RTV	Ritonavir
SC	Superficie corporal
Sida	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SQV	Saquinavir
TARGA	Terapia antirretroviral de gran actividad
TDF	Tenofovir
TAF	Tenofovir alafenamide fumarato
TPV	Tipranavir
TAR	Tratamiento antirretroviral
VHB/VHC	Virus hepatitis B/ Virus de hepatitis C
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia humana
WHO	World Health Organization/Organización Mundial de la Salud
ZDV, AZT	Zidovudina

SUMMARY

TITLE: Off label antiretroviral use in the paediatric cohort of HIV infected patients in Madrid.

BACKGROUND: In recent years there have been major advances in the prevention and treatment of HIV. Antiretroviral therapy (ART) has reduced the morbidity and mortality of HIV infection in adults and children, significantly increasing survival rates. ART has the ability to preserve and/or restore the immune system of infected patients, but is unable to eradicate the virus so the patients need treatment indefinitely.

HIV infected children have a different immune response and evolution of the disease when compared to adults. In children, the vast majority of infections are perinatally acquired and diagnosed in the first months/years of life, allowing early treatment to prevent the spread of the virus and subsequent damage and immune and central nervous system. Even having a faster decay of the immune system, in children there is a lag in the development and implementation of antiretrovirals, meaning that many times these drugs are prescribed off label in the young. On one hand the pharmacokinetics of ARV is different in children and on the other hand they require specific presentations such as syrups that need to be easy to dose and have good flavour. The development of clinical trials in children comes across many obstacles due to the lower relative number of patients and the difficulty of achieving clinical events. Fortunately the new Paediatric Research Plans (PIP) encourage the development of clinical trials, ideally in parallel to their development in adults.

The Expert board for the Spanish Collaborative group for Paediatric HIV Infection (CEVIHP) has updated the guidelines to March 2012 and the document begins with the following warning: "Some of the therapeutic recommendations in this document are off label, but the board recommends them based on published data. Each prescribing physician must know the conditions of prescribing drugs when used for indications other than authorized (Real decreto 1015/2009 of 19 June, regulating the availability of drugs in special situations)".

AIMS: To determine the off label use of antiretrovirals. Analyzing the reasons for prescribing off label and interrupting treatment, and the side effects as well as the consequences of misdosing ARVs in the Cohort of children and adolescents infected with HIV in the Autonomous Community of Madrid.

METHODS: A multicentre retrospective cohort study involving 331 HIV-infected children from the Madrid Cohort of HIV-infected children. The patient clinical notes date from the first recorded off label prescription in March 1988 to December 2011. We included all the perinatally infected non deceased children under 18 years of age that have taken at least one off label ARV according to EMA licensing at the moment of prescription. A longitudinal analysis looking at side

effects, reason for interruption, immunovirological response and resistance leading to treatment failure was performed. The participating centers were eight public hospitals in Madrid.

RESULTS: Overall 540 (23%) of 2353 antiretrovirals (ARV) were prescribed off label in 221 (67%) children according to EMA licensing at the moment of prescription.

Out of the patients who received off label ARVs, 129 (58 %) were female and the mean and median age at diagnosis was 1.72 ± 2.52 and 0.6 years (0-12), respectively. 175 (79 %) patients were of Caucasian origin and 196 (88.7 %) born in Spain. Two hundred twenty (99.5 %) patients were infected with HIV type 1, of which the subtype is known in 169 patients, 152 (69 %) were subtype B, 8 (3.6 %) non-B and 8 (3.6%) recombinant subtypes. Four patients (1.8 %) were co-infected with HBV, 19 (8.6 %) with HCV and 1 (0.5 %) patient had HCV + HBV coinfection.

CDC data were available in 220 patients, 76 (34 %) patients had a clinical category C, 70 (32 %) B and 74 (34 %) N-A. The mean and median CD4 nadir count was $354 \pm 371/\text{mm}^3$ and $269/\text{mm}^3$ (IQR 90-456) and for the CD4 nadir percentage was 13.8 ± 9.8 and 13 % (IQR 6-20 %) respectively. The mean and median number of off label prescribed ARVs per patient was 2.4 ± 1.9 and 2 (1-11), respectively. The mean and median total time on treatment with an off label ARV was 6.8 ± 4.4 and 6.3 (0 to 17.4) years, respectively.

When we compare the characteristics of patients who have taken an off label ARV with patients who took all approved drugs, no differences were found in sex, HIV subtype, or HBV coinfection. There were statistically significant differences in the age at diagnosis, country of birth, ethnicity, HCV coinfection, CDC stage and CD4 Nadir (**table 1**).

Comparison of regulatory agencies: FDA and EMA

There is a time gap since the approval of the drugs in adults when to compared to children. The drug that took more time to be approved in children was the TDF (10.8 years), followed by Combivir® (9.7 years) , AZT (7.2 years), ATV (6.3 years), RAL (5.2 years), IDV (4.1 years), TPV (3.7 years), FPV (3.2 years), RTV (2.5 years), DRV (2.4 years), ABC (2.3 years) and NVP (1.4 years). The rest of the drugs that have been approved in children in less than a year from its approval in adults, except Trizivir®, Truvada®, Atripla®, SQV, MVC, rilpivirine, EVG, Eviplera that never had or have not yet got pediatric approval by the EMA .

Regarding the differences between ages of indication supported by each agency, we note the following: The FDA indicates RTV from one month of life and the EMA from the two years, NFV at 2 years vs 3 years, LPV/r at 2 weeks old vs 2 years old, EFV at 3 months vs 3 years, FTC in neonates vs 4 months, FPV at 4 weeks of life vs 6 years, Truvada® at 12 years vs 18 years,

Atripla® at 12 years vs 18 years. The EMA licenses NVP in children of any age and the FDA from 2 weeks old and Combivir® from 14kg vs 30kg by the FDA (**table 2**).

Prescription of off label antiretrovirals

Of the 540 drugs prescribed off label, 209 (38.7 %) were NRTIs, 53 (9.8 %) of the NNRTIs, 182 (33.7 %) unboosted PIs, 85 (15.7 %) boosted PIs and 11 (2%) belonged to other groups (RAL, MVC and ENF). The most common drug prescribed off label was TDF with a total of 79 (14.6 %) prescriptions, followed by AZT with 56 (10.4 %) and IDV 50 (9.3%) prescriptions (**figure 14**).

Reasons for starting an off label ARV

In 266 (49%) patients the reason for starting an off label drug was due treatment failure. 167 (31%) started, resumed or intensified treatment with an off label ARV. 38 (7%) patients simplified their ART with an off label drug, 23 (4.3%) patients changed their ART to a new regimen containing an off label ARV due to side effects or tolerability issues with prior treatment, 10 (1.9%) entered a clinical trial with an off label drug and in 36 (6.7%) we could not determine the reason for starting an off label drug (**tables 5, 6**).

Response to treatment

The viral load is known at the time of starting treatment in 472 off label prescriptions, 61 (12.9%) were undetectable. There is a progressive increase in the proportion of patients with undetectable VL after starting treatment with an off label ARV. At week 4-6, 73 (26.8%) were undetectable, at week 12, 195 (44.8%), at week 24, 217 (47.4%) and at week 48, 217 (44.7%). (**figure 16 and tables 12-21**).

Side effects observed after starting off label antiretrovirals

Data on side effects after starting an off label ARV are available from 441 of the 540 prescriptions. Adverse events occurred in 151 (34%) of the children but only 8% discontinued treatment. The majority (52%) were gastrointestinal, followed by muscle or bone involvement (13%), renal (9%), skin and mucous membranes (7%) and hematological (7%) (**table 19, 20**).

Reasons for interrupting an off label ARV

Of the 540 FNA that were prescribed, 189 were not interrupted during the study period. Out of the 351 FNA that were discontinued during this period, 196 (56 %) was due to treatment failure, 41 (12 %) due to side effects, 41 (12 %) due to structured treatment interruption, 19 (5%) due to

simplification strategies, 18 (5%) due to problems taking the drug either due to for taste or swallowing issues because the formulation was not appropriate for the child's age.

In patients who interrupted treatment due to problems taking the ARV, data was available in 355 prescriptions. 18 off label prescribed drugs were stopped because of refusal to take the ARV, of these, 11 (61 %) due to swallowing issues due to its solid presentation. The drug most commonly suspended due to swallowing issues was SQV, which was interrupted in 8 patients. Other ARVs were interrupted due to adherence issues because of taste or nausea, finding this more commonly with RTV, NFV, TDF and NVP. The mean and median age of the patients who could not swallow solid forms was 6.8 ± 3.8 and 5.35 (3 to 14.3) years, respectively, and the mean and median age of the 230 patients who were prescribed drugs in solid form was 10.8 ± 4.6 and 11.44 (0.2 to 17.9) years respectively, these differences were found statistically significant ($p < 0.05$). The mean and median age of patients who had problems with the taste or nausea was 4.1 ± 2.8 and 4.9 (0.07 to 8.9) years, respectively while the overall mean and median age of the patients in whom we knew the formulation of the drug was 7.9 ± 5.7 and 7.6 (0-17.9) yeras, respectively ($p > 0.05$). Problems taking the drug led to withdrawal in 3%, more likely when formulation was not suitable for age ($p < 0.05$) (**table 22-26**).

Analysis of the dosing of off label antiretrovirals

Out of the 540 off label prescriptions dosing data was available in 318. Of which 253 (79.5%) were correctly dosed (25% above or below the current recommended dose respectively) and 65 (20.5%) incorrectly. 32 (10.1%) were underdosed and 33 (10.4%) were overdosed.

Of the 32 underdosed patients, 16 (50 %) had treatment failure vs 66 (26%) in the group that took the correct dose ($p = 0.009$). Of the 33 overdosed patients, 5 (15 %) had some kind of side effects vs 80 (32 %) in the group receiving the correct dose, there were no statistically significant differences. (**tables 27, 28**).

Resistance mutations in patients with treatment failure after taking off label antiretrovirals.

A total of 196 drugs were interrupted due to treatment failure. Pol sequences are available for identifying the resistance mutations in 168 (86%). 107 (64%) presented high-level resistance to the discontinued drug: NRTI (68%), NNRTI 78%, PI 58%. The most prevalent resistance mutations leading to drug interruption were for NRTI: D67N (28), M41L (28), L210W (25), T215Y/F/rev (24), M184V/I (22), K219Q/E (14), K70R/E (13) y L74V (10); For NNRTI: G190S/A (8), Y181C/I/V (6), K103N (6), K101E/H/P (2), L100I (1), A98G (1), V106M/A/I and for PI: L90M (44), M46I/L (28), V82A/T/F/S/L (28), I54V/T/A/S (22), D30N (12), I84V (11), V32I (4), L76V (4), N88S (3), I50L/V (3) y I47V/A (3).

Discussion

Off label ARVs were prescribed to 67% of the HIV infected children of the Madrid cohort. Most of them were born in Spain (89 %) and had Caucasian ethnicity (79 %), this being significantly higher than in the group taking approved drugs. The average age at diagnosis was significantly lower in patients who had taken an off label ARV versus those taking approved drugs (1.7 vs. 3.5 years). This is explained because those born in Spain were diagnosed at a younger age and therefore started treatment earlier in life where there are fewer therapeutic options due to lack of safety data. In children, who have a more rapid progression of the disease, it is extremely important that they are well treated to prevent progression to AIDS. An 8.6% of the children that took off label ARVs were coinfecting with HCV, significantly higher than the 1.1% in the group taking approved drugs, this can find explanation in the fact that they are born to coinfecting mothers and therefore diagnosed at birth. The European surveillance studies publish coinfection HCV rates from 3.6 to 9.5 %. A significantly higher proportion of children who received off label drugs had clinical stage C when compared to those who took approved ARVs (34.5 vs 12.8 %) and the mean count and percentage of CD4 nadir was significantly lower in the group receiving off label drugs (354 vs. 445 / ml) (13.8 vs 17.1%). This is important as it helps understand that the use of off label and unlicensed drugs in children are necessary and are used as a last resort in patients with poor clinical and immunological outcome.

During the study period there was a total of 2353 ARV prescriptions of which 23% were off label (according to EMA licensing at the time of prescription). There are no previous studies on off-label use of ARVs in children with HIV infection, but in our study we found a similar proportion of off label and unlicensed use than in the general practice outpatient clinics in the U.S, where after 7901 visits there were 62% of off label prescriptions.

In our study the mean age at which the off label ARVs were prescribed was 7.8 ± 5.6 years. When we look at the different periods we find that in the years prior to 1997 the mean age was 3.5 ± 3.1 years and after it gradually increases. From 1997-2000 it was 6.1 years, from 2001-2004 6.6, from 2005-2008 11.2 and from 2009-2012 11.8. This shows that not much has been done to make the new drugs better studied in children as they have been marketed.

If we look at what has happened over the years, we see that during the first years of ART is more frequent to start therapy or switch to an off label drug due to treatment failure, while from 2001 simplification strategies with off label drugs become common. This gives an idea of the beautiful history of HIV where during the early years the priority was to keep these children alive and now it has turned into chronic disease with which we must live and minimize the side effects and toxicity and improve adherence with easy regimes with fewer pills less times a day.

When analyzing the response to treatment it may seem modest but we have to bear in mind that this is a very heterogeneous group in which drugs were taken in monotherapy and combination therapy, and by patients with multidrug-resistant virus and/or adherence issues.

In our study after 34% of the off label prescriptions some kind of side effect was observed and this that led to the interruption of the drug in 11.7% of the cases. Gastrointestinal adverse events such as, general nausea, vomiting and diarrhea were the most frequently observed representing 52 % of the total. This is similar or lower incidence than reported in the literature, except for SQV that in our study was found to induce more cases of nausea and / or vomiting and ABC and NVP more cases of diarrhea. Osteopenia / osteoporosis was observed after 3.8% of the off label prescriptions and TDF was part of the HAART in almost 90 % of the cases. There are several studies suggesting that TDF is well tolerated and is effective in children. One study concluded that the use of TDF for 12 months does not diminish bone mineral density. This contrasts with the data from several studies that find decreased bone mass in children after treatment with TDF. Renal adverse events happened after 3.2% of the off label prescriptions. IDV was the ARV the most associated with renal impairment and this happened more in children than in adults when comparing to the literature. After TDF treatment 1.3% of the children in our study had renal impairment vs 3 % reported by the British cohort CHIPS. Recently three gene polymorphisms have been described that are associated with renal tubular dysfunction associated with TDF (ABCC2, ABCC4 and/or ABCC10). TAF (alafenamide tenofovir fumarate), is under investigation and has proven to have less renal toxicity so we believe this will have an important role in paediatric HIV treatment. Nephrolithiasis was observed after 0.7 % of the off label prescriptions, 2 cases after using IDV representing 4 % of the prescriptions vs 19% reported in the literature. The side effects affecting skin and mucous membranes represent 7 % of the total side effects found in our study. NVP was the leading drug, mainly hypersensitivity reactions or rashes were induced in 14% of patients who were prescribed the drug. ABC induced hypersensitivity reactions in 5% of the children in our study, higher than reported in some studies reporting up to 3%.

Up to 12% of the off label prescribed ARVs were interrupted. Most treatment interruptions were structured due to poor adherence. This strategy is performed frequently because if poor adherence is suspected and the patient is taking the drugs in a suboptimal way, there is a very high risk of selecting resistance which would compromise future treatment. It is preferable to temporarily stop treatment and solve the adherence problem with a multidisciplinary team approach.

Problems taking the drug lead to interruption in 5% of the prescribed off label ARVs. More than half of them due to inability to swallow solid forms. This fact shows that the presentation was not appropriated for age. In our study we found that these patients were significantly younger (6.8 vs 10.8 years). SQV was the drug most frequently suspended for this reason, but it was the first IP developed and played a crucial role in therapy. Some children failed to take their ARV due to the flavor, mostly RTV and NFV. The PENTA 5 study describes that 38 % of the interviewed children reported trouble taking NFV.

Simplification strategies are becoming more common with the aim of making treatment more manageable and to improve adherence. This is very important in adolescence, when patients begin to take responsibility for taking their own treatment and is considered a high risk period.

Out of the 540 off label prescribed drugs dosing data were available in 318 cases. Data were collected at the time of prescription and compared with the dose which was finally approved or recommended at the end of the study. We found that although not approved in children at the time of prescription, 80 % of the prescriptions had the correct dosage, 10% were underdosed and 10 % overdosed. In the underdosed group 50% of the patients had treatment failure while only 26% in the group that had the correct dosage. This finding is very significant and shows that prescribing ARVs off label in children has a risk of underdosing and this may lead to treatment failure and resistance selection that may compromise future treatment. A previous study by the CHIPS cohort evaluating the underdosing rate found that this was more frequent in off label or unlicensed drugs. A clear example of this is what happened with NFV when new pharmacokinetic studies showed that the dose of 60-90mg/kg/día, extrapolated from studies in adults, was too low.

The resistance rates found in this study suggest the importance of addressing adherence before discontinuing a drug.

Limitations

This is a retrospective study where the data were collected from the medical records.

The group of clinicians who have documented in the medical records is heterogeneous and how they collect data can vary from one person to another.

The major limitation of this study is given by the nature of HIV treatment that consists in the combination of drugs and makes difficult the individual assessment of each one of them.

The absence of a Multivariate Analysis is another important limitation, but it is a descriptive study of the use of off label ARVs and the aim wasn't to establish causality.

It is important to highlight the strength of the study. This is a comprehensive study in a cohort that integrates all HIV -infected children from the Madrid cohort.

Conclusions

1. In our study we found that a significant number of vertically transmitted HIV infected children from the Madrid cohort have taken antiretrovirals that were prescribed off label.

2. Younger age at diagnosis, to be born in Spain , to be coinfectd with hepatitis C virus, and to present with a more advanced disease, increases the likelihood of receiving an off label drug.

3. In our study we found that HIV treatment guidelines recommend off label antiretrovirals as first line treatment options.

4. In our study we observed that the viral load responded less to unboosted PIs when prescribed off label when compared to boosted PI.

5. Although side effects after taking off label antiretrovirals were common, they were generally mild and did not lead to drug discontinuation.

6. We found that indinavir induced renal toxicity in a high proportion of patients. Nowadays there are many therapeutic options so we advise against its use. Tenofovir, to a less extent, also presented renal involvement and in our study we have shown an increasing use of the drug. We advise close monitoring, especially now that the FDA and the EMA have approved it from 2 years of age.

7. We found a greater proportion of patients who had side effects when the antiretroviral did not have approval by any of the two main agencies, FDA and EMA.

8. We found a significant younger age of the patients who discontinued an off label drug due to inability to take it, highlighting that the formulations were not suitable for age.

9. Our study shows that prescribing off label drugs in children has a risk of underdosing with higher treatment failure rates in the underdosed group.

10. Our study did not find a different mutation profile in the patients discontinuing an off label antiretroviral due to treatment failure when compared to the cohort taken as a whole.

11. There is a need to join forces so the different regulatory agencies share data on safety and efficacy and try to reach consensus on the approval of drugs in children.

I. INTRODUCCION

En los últimos años se han producido grandes avances en la prevención y el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El tratamiento antirretroviral (TAR) ha reducido la morbilidad y mortalidad de la infección VIH en adultos y niños infectados, aumentando su supervivencia^{1,2}. El TAR, tiene la capacidad de preservar o restaurar el sistema inmunológico de los pacientes infectados, pero es incapaz de erradicar el virus³ por lo que los pacientes deben mantener el tratamiento de forma indefinida.

Los niños infectados por el VIH tienen una historia natural de la enfermedad, respuesta inmunológica y evolución de la carga viral (CV) diferentes a las del adulto¹. En el niño, la inmensa mayoría de las infecciones son por transmisión vertical siendo posible un diagnóstico en los primeros meses de vida, lo que permite instaurar tratamiento precoz para evitar la diseminación del virus y así el consiguiente daño inmunológico y afectación del sistema nervioso central. Por otra parte, los niños tienen una mayor variabilidad de la CV y de los CD4, así como de la funcionalidad de estos, por lo que la edad y el momento de infección es importante a la hora de interpretar el riesgo de progresión que no siempre es extrapolable de los adultos^{4,5}. Aún teniendo una evolución más acelerada de la enfermedad, en los niños hay un desfase en el desarrollo y aplicación de los antirretrovirales (ARV) por lo que, con frecuencia, en pediatría es necesario prescribirlos antes de que hayan sido completamente evaluados en el niño⁶. Por un lado la farmacocinética de los ARV es distinta en los niños, y cambia a lo largo de las distintas etapas del desarrollo. Por otro lado, se requiere de preparaciones específicas, sencillas de administrar, de fácil dosificación y en el caso de jarabes con buen sabor⁷. El desarrollo de ensayos clínicos en niños se encuentra con muchos obstáculos por el menor número relativo de pacientes y la dificultad de alcanzar eventos clínicos por lo que la disponibilidad de ARV en pediatría llega con retraso respecto a su desarrollo en adultos. Afortunadamente los nuevos Planes de Investigación pediátricos (PIP) obligan a realizar EC en niños, idealmente en paralelo al desarrollo en adultos⁸.

El documento de actualización de Marzo de 2012 del Panel de expertos del Colaborativo Español para la Infección VIH Pediátrica (CEVIHP) comienza con esta advertencia: *“Alguna de las recomendaciones terapéuticas indicadas en este documento no están aprobadas en ficha técnica, pero el Panel las recomienda en función de los datos publicados al respecto. Cada facultativo prescriptor debe conocer las condiciones para la prescripción de medicamentos cuando se utilizan en indicaciones distintas a las autorizadas (Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales)”*⁹.

Este estudio pretende analizar de manera retrospectiva el uso de los ARV fuera de ficha técnica (FT) o no aprobados prescritos en la cohorte de niños con infección por el VIH de la Comunidad de Madrid desde el inicio de la epidemia y cuáles han sido las consecuencias de este uso.

Epidemiología, evolución natural y acceso al TAR de la infección VIH

1. Epidemiología

En 1982 se produce el primer caso pediátrico comunicado a los CDC, aún sin tener identificado el virus, se habla de un agente infeccioso que causa inmunodeficiencia en niños de probable transmisión transplacentaria, perinatal o postnatal¹⁰. La incidencia global del VIH tuvo su pico en 1997 con más de 3 millones de nuevas infecciones por año. En el año 2011 se estima que 34 millones de personas vivían con infección por el VIH en todo el mundo, de las cuales 2.5 millones eran niños y 1.7 millones de personas fallecieron por causas relacionadas con el Sida. En 2011 se produjeron 2.5 millones de nuevas infecciones, 330.000 en niños (más del 90% en África subsahariana). La prevalencia global se ha estabilizado y el número de nuevos infectados ha descendido globalmente un 20% respecto a 2001 (en niños un 43% respecto a 2003 y un 24% respecto a 2009). La mortalidad por enfermedades relacionadas con el sida ha descendido un 24% con respecto a su máximo en 2005 (un 32% en África subsahariana y 48% en el Caribe) haciendo que el número de personas que se estima viven con el VIH sea mayor que nunca, con un aumento del 17% desde el año 2001. Se estima que la profilaxis antirretroviral evitó que 409.000 niños se infectaran de 2009 a 2011 en países de ingresos bajos y medios¹¹.

El África subsahariana continúa siendo el área más afectada por la epidemia, suponiendo el 12% de la población mundial pero donde habita el 69% del total de personas que viven con infección por el VIH y donde 1 de cada 20 adultos está infectado. Alentador es saber que el descenso de nuevas infecciones desde el 2001 ha sido de un 25 % en África subsahariana y un 42% en el Caribe. Por el contrario en Oriente Medio y África Septentrional el número de nuevas infecciones ha aumentado más de un 35% y el número de muertes por causas relacionadas con el sida un 21% y 17% respectivamente desde 2005¹¹.

En Asia, la India es el país con mayor número de personas con infección por VIH y se ha reducido el número de nuevas infecciones en un 56% desde el pico epidémico de 1996. En EEUU y Europa centro-occidental, a pesar del acceso universal al tratamiento y de las medidas de prevención, poco ha cambiado desde el año 2004 con un total de 2.2 millones de personas con infección por el VIH en 2010, un 34 % más que en 2001. En Europa y Asia central en 2010 un total de 2.3 millones de personas vivía con infección por el VIH, 1.5 millones vivía en Europa del este y Asia central donde hubo un incremento de hasta un 250% (la mayoría de los casos en Rusia y Ucrania) y se multiplicó por 11 el número de muertes relacionadas con sida si comparamos los años 2001 y 2010. En Europa centro-occidental el número de personas que vivía con infección VIH creció de 630.000 en 2001 a 840.000 en 2010 y se estima que alrededor de 9.900 adultos y niños murieron de sida. Dentro de la Unión Europea los índices más altos de nuevos casos por 100.000 habitantes fue en el Reino Unido, Bélgica, Letonia y Estonia con índices del 10,7, 11, 12,2 y 27,8 nuevas infecciones por 100.00 respectivamente¹².

2. Evolución natural, supervivencia e impacto de las medidas de prevención de la transmisión de madre a hijo.

La tasa de transmisión vertical (TV) sin tratamiento es del 15-30%¹³ y la progresión de la enfermedad, en ausencia de tratamiento, es más rápida en niños infectados por transmisión vertical, que en adultos, adolescentes e incluso que en niños infectados por otras vías (transmisión sexual o parenteral)^{5,14}. Los recién nacidos con sintomatología sugestiva de infección VIH tienen un elevado riesgo (40%) de progresar a sida antes del año de vida, con un 25% de mortalidad antes de los 2 años de vida sin tratamiento^{15,16}. El riesgo de progresar a sida, es especialmente alto durante el primer año de vida (10-30%) y disminuye a partir de entonces al 2-3% anual. Aproximadamente el 50% de los niños alcanza los 10 años de vida (progresores lentos) y menos de un 1% son no-progresores¹⁷. En EEUU y Europa ha habido un descenso considerable en los últimos años de la mortalidad tras la introducción de la TARGA, pero desde el año 2000 no ha continuado descendiendo¹⁸⁻²⁰. Además de la disminución de la mortalidad tras la administración de TARGA en niños, se ha observado una mejoría clínica espectacular, aumento de peso, disminución de infecciones bacterianas, descenso marcado de infecciones oportunistas, disminución en incidencia de manifestaciones órgano-específicas, disminución de ingresos hospitalarios, y menor progresión a sida. Este hecho ha dado lugar al aumento de la tasa de supervivencia de estos niños, que llegan a la adolescencia y a la edad adulta con una adecuada situación inmunológica, pasando a ser una creciente preocupación el neurodesarrollo y los problemas derivados de la activación inmune y el riesgo cardiovascular aumentado²¹⁻²⁵. La prevención de la transmisión de madre a hijo es una de las claves para frenar la epidemia. El controvertido estudio PACTG 076 que estudió administrar AZT a la embarazada para prevenir la transmisión materno fetal fue suspendido antes de tiempo ya que en febrero 1994 se vio una reducción en la transmisión del 67% en el grupo que recibió AZT²⁶. En marzo de ese mismo año aparecen las primeras guías para la prevención de la transmisión materno fetal (PMTCT) en EEUU. En 1999 se demuestra la eficacia de la dosis única de NVP pero surgió el problema de resistencias en la madre por esta práctica, por lo que finalmente se apostó por los regímenes combinados²⁷. En 2008 varios estudios demostraron la eficacia de extender el TAR durante la lactancia en los países en los que no se podía retirar la misma²⁸. La TARGA en las madres durante el embarazo²⁹ y profilaxis en el parto y en los niños al nacer, ha disminuido la transmisión vertical a menos de un 2% en nuestro país, por lo que el número de nuevas infecciones se ha reducido considerablemente³⁰⁻³².

3. Acceso a tratamiento antirretroviral

A nivel mundial, el número de niños que recibe TAR ha aumentado de manera constante durante los últimos años, en el año 2006 se estimaba que tan sólo un 15% de los 780.000 niños que precisaban tratamiento lo recibieron. En 2007 aumentó 2.6 veces respecto a 2005, alcanzando a unos 200.000 niños. Se estima que en 2011 el porcentaje de pares de mujeres embarazadas-lactantes que reciben TAR para prevenir la transmisión maternoinfantil supera el 50% en la mayoría de los países con epidemias generalizadas. En cambio para los niños que se han infectado en estos países, sólo el 28% de los niños de 0-14 años en los que el TAR estaba indicado en 2011 lo recibió (frente al 68% en mujeres y 47% en hombres en todo el mundo)¹¹.

El objetivo establecido por “*Unite for Children, Unite against AIDS*” de proveer TAR, cotrimoxazol o ambos al 80% de los niños que lo precisan para el año 2010 no se consiguió, pero en el África subsahariana, del año 2009 al año 2010 hubo un aumento del 20% en cobertura con TAR. En países de renta media-baja el 47% de los 14.2 millones de personas que precisaba tratamiento en 2010, lo recibió. El acceso universal definido como cobertura con TAR de un 80% o mayor se ha conseguido en Botswana, Namibia, Rwanda, Camboya, Nicaragua y Guayana ³³. La cobertura terapéutica de niños en los países desarrollados es casi completa.

En 2011 ONUSIDA lanza el ambicioso plan mundial “*Cuenta atrás hasta cero: plan mundial para eliminar las nuevas infecciones por VIH en niños para el 2015 y mantener con vida a sus madres*”³⁴.

El virus

En 1983, se identificó un virus desconocido hasta entonces^{35,36}. Se trataba de un nuevo retrovirus humano que tras diferentes denominaciones terminó llamándose virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Un segundo retrovirus aislado en 1986 en pacientes con sida en África occidental, antigénicamente diferente al anterior, se denominó VIH-2³⁷. El VIH es un virus ARN que pertenece a la familia *Retroviridae*, subfamilia *Lentivirinae*, que es capaz de integrarse en el genoma del huésped.

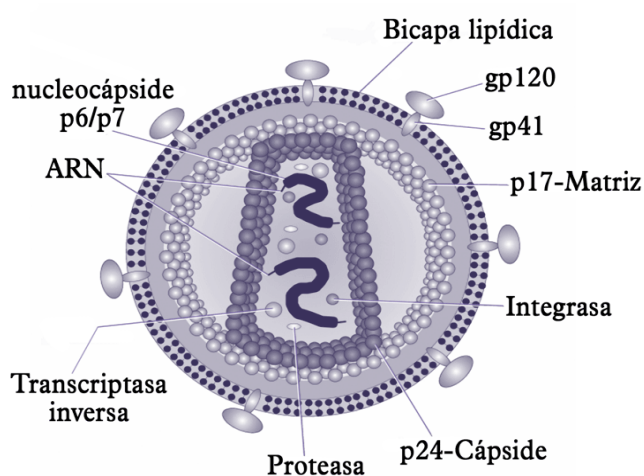
1. Estructura del VIH

El VIH-1 contiene material genético en forma de dos copias de ARN monocatenario. Tres genes codifican para proteínas estructurales *gag*, *pol* y *env*. **Gag** se traduce a una proteína precursora (p55) que dará lugar a las proteínas del core viral p24, p17, p9 y p6. **Pol** codifica para enzimas virales, la proteasa (p10), la transcriptasa inversa (p50) y la integrasa (p31), que realiza la inserción del ADN proviral en el genoma de la célula huésped. **Env** codifica las proteínas de la envoltura viral, gp120 y gp 41, que derivan del precursor gp160. Los genes restantes, no estructurales, codifican para proteínas reguladoras (genes *tat* y *rev*) y proteínas accesorias (genes *vpu*, *vpr*, *vif* y *nef*).

El genoma del VIH-2 es algo más largo y le falta el gen *vpu*, presentando en su lugar otro llamado *vpx*.

El material genético, está envuelto por la *nucleocápside* que incluye la proteína **p24**, base de pruebas diagnósticas. A su vez la nucleocápside está rodeada por una bicapa lipídica, en la cual se encuentran las **gp41** y **gp120**, ambas son responsables de la unión al receptor CD4 localizado en la superficie de los linfocitos T para penetrar en ellos, y cuya heterogeneidad está suponiendo uno de los mayores obstáculos en conseguir una vacuna eficaz frente al VIH^{38,39} (Figura 1).

Figura 1 Representación de la estructura del virión del VIH



Dibujo original (Image:Hiv gross german.png) de Daniel Beyer. Adaptado por Luis Fernández García

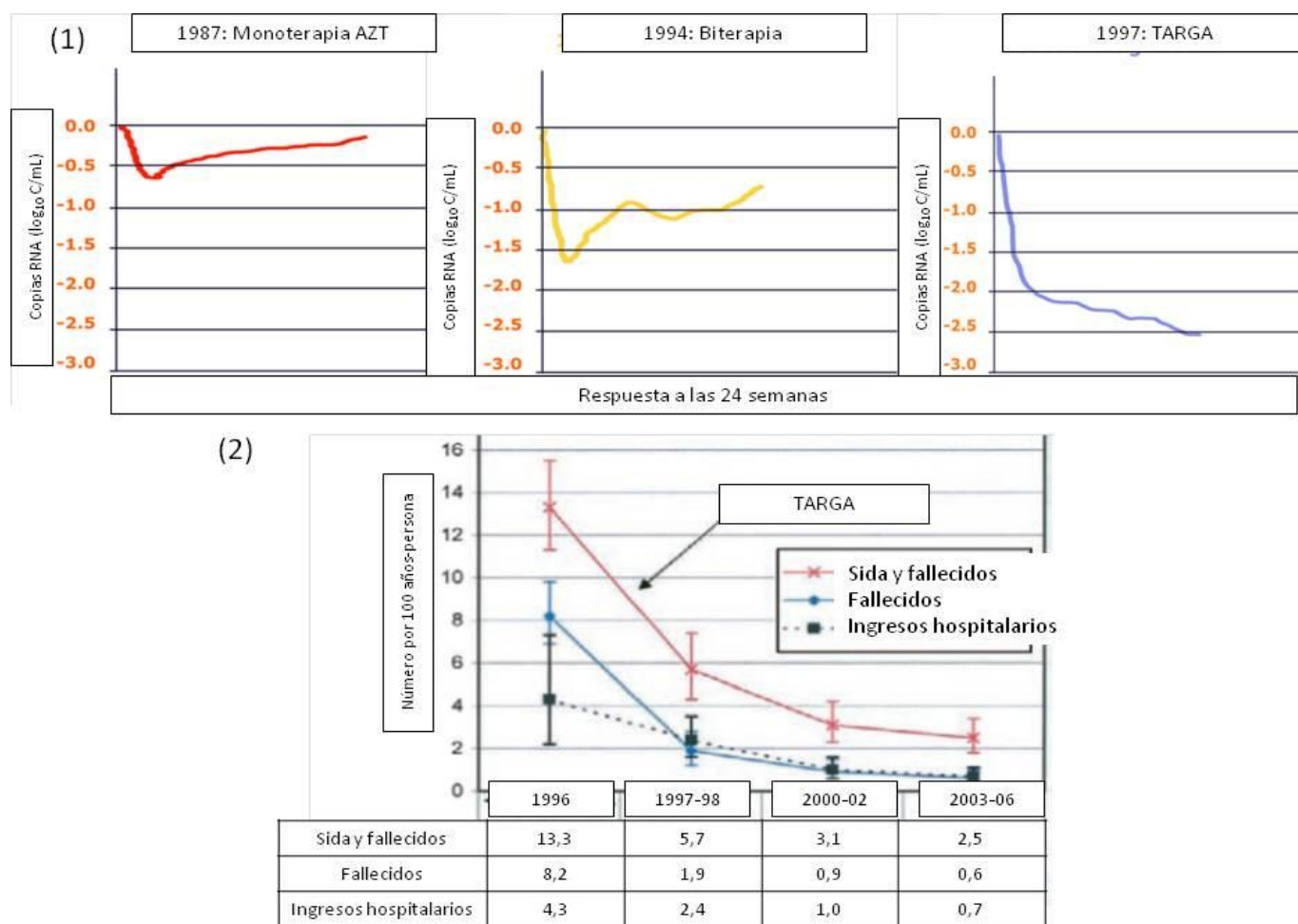
2. Ciclo de replicación

Las células que el VIH invade, son esencialmente los linfocitos T CD4+, pero también los monocitos/macrófagos, las células dendríticas, las células de Langerhans y las células de la microglía del cerebro. La **fijación** se basa en el reconocimiento mutuo y acoplamiento de proteínas de la envoltura gp120 y 41 del virión con los receptores de la célula diana cuyo principal receptor es el CD4. Este reconocimiento no es posible sin ayuda de correceptores propios de las células susceptibles de ser invadidas; los CCR5 y CXCR4. Se ha encontrado una delección de 32 pares de bases en la proteína CCR5, con presentación heterocigota, en hasta un 13% de personas del norte de Europa, por lo que el 1-2% de personas homocigotas para esta mutación son potencialmente resistentes a ser infectados por el VIH, ya que el receptor CCR5 defectuoso no alcanza la superficie celular impidiendo la fijación del virus⁴⁰. La **entrada del virus** se produce por la unión de gp120 con los co-receptores, se producen cambios conformacionales en gp41 favoreciendo la fusión de la envoltura lipídica del virión con la membrana plasmática de la célula, eliminándose las cubiertas proteicas, quedando el ARN vírico libre en el citoplasma. La **transcripción inversa** el ARN vírico se transcribe en ADNc con la misma información. Las dos moléculas de ADNc se asocian para formar una molécula de ADN. La **integración** del genoma vírico en el de la célula huésped, se produce cuando el ADN penetra en el núcleo y se inserta en el ADN celular con ayuda de una integrasa, que procede del virión infectante. El ADN integrado se conoce como provirus y una vez integrado puede iniciar su transcripción o permanecer silente durante largos periodos de tiempo. La **transcripción del ADN vírico** da lugar a un ARNm que debe ser procesado para luego salir del núcleo a través de los poros nucleares al citoplasma, donde tiene lugar la **traducción** del ARNm en los ribosomas dando lugar a las proteínas que constituirán los nuevos viriones. Los viriones se separan de la célula por **gemación**, formando un nuevo virión o partícula infectante. En cada célula infectada se ensamblan varios miles de nuevos viriones, aunque muchos son incompletos y no pueden infectar. Tras este proceso se produce en la célula diana un efecto citopático⁴⁰⁻⁴².

Tratamiento antirretroviral

La historia del desarrollo de los ARV es una de las más apasionantes del mundo de la medicina por la rapidez en su desarrollo y la eficacia de los mismos⁴³. El mundo afrontaba una de las epidemias más cruentas de la historia y diariamente moría gente por este nuevo síndrome de inmunodeficiencia adquirida. El hecho de que una de las poblaciones afectadas fuera en un país como EEUU, con importantes recursos económicos, fue determinante para la investigación de fármacos frente a esta enfermedad. La aparición del AZT en 1986 y su posterior aprobación por la FDA el 19 de marzo de 1987 supuso una mejoría clara de los pacientes con sida, desgraciadamente transitoria, pero abrió una puerta a la esperanza⁴⁴⁻⁴⁷. Hasta mediados de los años 90 el AZT era el único ARV disponible. Se introdujo la biterapia en 1995/96 consiguiéndose retrasar la progresión clínica, restaurar parcialmente la inmunidad celular y reducir la mortalidad⁴⁸. La TARGA se introduce en 1996/97 y con ella el VIH se ha convertido en una enfermedad crónica pero tratable, con una dramática reducción en la morbilidad como demostraron varios estudios de la cohorte de Madrid y del grupo del Reino Unido “The UK Collaborative HIV Paediatric Study (CHIPS)”^{1,2,18,19,49-51} (Figura 2).

Figura 2. Cambio en la carga viral después de 24 semanas de tratamiento tras mono, bi y triple terapia (1)
Tasas de hospitalización, mortalidad y sida por año en niños de la cohorte del Reino Unido¹ (2)



1. Clasificación según su mecanismo de acción de los fármacos antirretrovirales

a) Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos/ nucleótidos (ITIAN)

Los ITIAN fueron los primeros ARV en ser desarrollados, tienen actividad frente a VIH-1 y VIH-2. La retrotranscriptasa es una enzima que fabrica una copia de ADN a partir del ARN viral. Actúan compitiendo con bases nucleósidas en la incorporación en la nueva cadena de ADN. La base nucleósida anormal impide que se unan nuevas bases fosforiladas a la cadena de ADN en formación. Por lo que la replicación viral cesa.

Los efectos secundarios (ES) comunes a los fármacos de este grupo a corto plazo son: náuseas, vómitos y elevación de transaminasas. La acidosis láctica puede ocurrir a medio o largo plazo y es más común en combinaciones que llevan d4T, ddI y AZT. A largo plazo la mayoría de los ES están relacionados con la toxicidad mitocondrial como la acidosis láctica con o sin esteatosis hepática. Pueden producir lipodistrofia, miopatía, cardiomiopatía supresión medular y neuropatía periférica.

-Zidovudina (AZT). Es un ITIAN análogo de la timidina, fue el primer ARV aprobado para el tratamiento del VIH en adultos el 19 de marzo de 1987 tanto por la FDA como por la EMA como medicamento de reconocimiento mutuo. La indicación en niños mayores de 3 meses no aparece hasta el 18 de mayo de 1994 (CPMP 18/05/1994). No obstante, desde el 26 de junio de 1990, a pesar de que los datos eran limitados se estableció la recomendación posológica para niños de 150-180 mg/m² cada 6 horas. Finalmente el 21 de junio de 1995 se autorizó en recién nacidos y embarazadas para reducir la incidencia de transmisión materno-fetal, iniciando el tratamiento entre la semana 14 y 34 de gestación. Existe en forma de jarabe desde el 28 de septiembre de 1989. Los ES analíticos más frecuentes son anemia, neutropenia (más frecuente en neonatos), macrocitosis y elevación de las transaminasas, y los clínicos más comunes intolerancia gastrointestinal, fiebre, tos, cefalea, insomnio y coloración azulada de las uñas. La acidosis láctica y esteatosis hepática son ES raros pero graves. Existe en forma de tabletas de 300mg, cápsulas de 100 mg y jarabe 10mg/ml.

- Dosis pediátrica recomendada⁵².

Peso (Kg)	Dosis diaria total	Régimen y dosis	
		Cada 12 horas	Cada 8 horas
4 a < 9	24 mg/kg/día	12 mg/kg	8 mg/kg
≥9 a <30	18 mg/kg/día	9 mg/kg	6 mg/kg
≥30	600 mg/día	300 mg	200 mg

De manera alternativa se puede calcular la dosis en base al índice de masa corporal (IMC) siendo la dosis oral recomendada de 480 mg/m²/día (240 mg/m² cada 12h o 160 mg/m² cada 8h).

En los años 90 la recomendación en el niño con manifestaciones graves o riesgo de encefalopatía era de 180mg/m²/6 horas y en niños con pocos síntomas 90mg/m² cada 6 horas⁵³.

- Dosis neonatal en prevención de la transmisión materno-fetal.

Vía de administración	Dosis diaria total	Régimen y dosis
Oral	8 mg/kg/día	2 mg/kg cada 6 horas
Intravenoso	6 mg/kg/día	1.5 mg/kg en 30 minutos, cada 6 horas

Se ha visto que dosificar en función de rangos de peso da una dosis razonablemente precisa cuando se compara con dosificar en función de la superficie corporal (SC)⁴⁷.

-Didanosina (ddI). Es un análogo de la deoxiadenosina, fue el segundo ITIAN en ser aprobado, el 9 de octubre de 1991 en adultos y niños mayores de dos semanas de vida, tanto por la FDA como por la EMA. Inicialmente se aprobaron el polvo para solución oral y las tabletas masticables y posteriormente, debido a que se altera por el pH gástrico, se aprueban las cápsulas con protección entérica el 31 de octubre de 2000 en mayores de 6 años⁵⁴.

El efecto secundario más frecuente es la diarrea, especialmente cuando se utiliza la presentación en polvo para solución oral o las tabletas. Tiene mayor riesgo de acidosis láctica, esteatosis hepática, lipoatrofia y neuropatía periférica que otros fármacos de este grupo. La pancreatitis y la neuropatía periférica, aunque raros, son los ES a largo plazo más frecuentemente observados. Se han dado casos de neuritis óptica y despigmentación retiniana^{55,56}.

- Dosis recomendada en la actualidad⁵⁵.

Polvo para solución oral 10mg/ml una vez reconstituido:

-Niños de 2 semanas a 8 meses de edad: 100 mg/m² cada 12 horas.

-Niños mayores de 8 meses de edad: 120 mg/m² cada 12h.

-Según las guías PENTA 2009⁵⁷ niños de 2 semanas a 3 meses 50-100 mg/m² cada 12 horas y > 3 meses 200 mg/m² una vez al día (rango 180-240 mg/m²/día).

Cápsulas con cubierta entérica de liberación prolongada, indicadas en niños mayores de 6 años que puedan tragar cápsulas y con peso corporal mayor a 20 kg.

De 20 a ≤25kg: 200mg una vez al día.

De 25 kg a ≤ 60kg: 250 mg una vez al día.

≥ 60 kg 400 mg una vez al día.

En casos de insuficiencia renal se recomienda ajuste de dosis pero hay datos insuficientes para recomendar cuál es la dosis ajustada. Cuando se administraba con TDF se recomendaba reducir la dosis aunque no se recomienda esta combinación por el elevado riesgo de toxicidad.

-Zalcitabina (ddC). Es un ITAN análogo de la pirimidina, fue el tercer ARV aprobado el 19 de junio de 1992 por la FDA para el tratamiento del VIH con enfermedad avanzada en adultos y niños mayores de 13 años, en combinación con AZT. En 1994 la FDA autorizó su empleo en monoterapia en

pacientes con intolerancia o falta de respuesta a la AZT⁵⁸. Fue retirado del mercado el 31 de diciembre de 2006 por estar en desuso por la aparición de nuevos ARV más eficaces en el tratamiento del VIH⁵⁹.

Los ES son los comunes a los ITIAN y aunque con menor frecuencia en niños que en adultos, se han comunicado calambres, úlceras mucosas, erupciones cutáneas y pancreatitis, siendo el efecto adverso más limitante la neuropatía periférica dolorosa que en niños puede presentarse hasta en un 5% de los pacientes.

Los datos de farmacocinética en niños son limitados ya que sólo existen datos en 5 niños⁶⁰. La dosis que se utilizó fue 0,03 mg/kg/día cada 8 horas (máximo 0,75 mg cada 8 h)⁵³.

-Estavudina (d4T). Es un análogo de la timidina y fue el cuarto ITIAN en ser aprobado en adultos por la FDA el 24 de junio de 1994 y en niños mayores de 2 semanas de vida el 6 de Septiembre de 1996. La EMA lo aprobó en adultos y niños en edad pediátrica el 8 de mayo de 1996 y en recién nacidos el 24 de octubre de 2003. Posteriormente se comercializan en adultos las cápsulas de liberación prolongada en 2001, permitiendo la dosificación una vez al día^{61,62}.

Los ES más frecuentes son cefalea, diarrea, exantema, neuropatía, trastornos del sueño, náuseas y vómitos. Tiene mayor riesgo de lipoatrofia y neuropatía periférica que otros fármacos de este grupo. Cuando se toma en combinación con ddI la acidosis láctica y la esteatosis hepática pueden ser mortales. Los síntomas neurológicos se suelen ver en contexto de acidosis láctica y simulan un síndrome de Guillain-Barré. El AZT y el d4T no se recomiendan en combinación ya que se fosforilan por la timidina quinasa, que fosforila preferentemente al AZT, disminuyendo la fosforilación de d4T a su forma activa trifosfato.

Presentaciones: cápsulas 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg y solución oral 1mg/ml.

- Dosis pediátrica recomendada (FDA y EMA).

Desde el nacimiento hasta los 13 días de vida: 0.5 mg/kg cada 12 horas.

Desde los 14 días de vida y < 30 kg de peso 1 mg/kg cada 12 horas.

≥ 30 kg y < 60 kg 30 mg cada 12 horas

≥ 60 kg: 40 mg cada 12 horas.

En la literatura revisada de los años 90 la dosis recomendada es de 2mg/kg cada 12 horas⁵³

En insuficiencia renal para CrCl ≤50 mL/min se recomienda ajuste de dosis. No hay datos para recomendar el ajuste de dosis en pediatría. No hay recomendaciones de dosis para pacientes pediátricos menores de 3 meses con insuficiencia renal⁶³.

-Lamivudina (3TC). Es un ITIAN análogo de la citidina, con actividad frente al virus de la hepatitis B. Fue aprobado en adultos y niños mayores de 3 meses en 17 de noviembre de 1995 por la FDA y el 8 de agosto de 1996 por la EMA. Desde el inicio existe la formulación en jarabe. En Octubre de 2007 aparece la pastilla de 150mg ranurada que facilita la dosificación en niños.

En general es muy bien tolerado. A corto plazo los ES más frecuentes (incidencia $\geq 15\%$) son cefalea, dolor abdominal, fiebre y tos. Se ha descrito neutropenia e hipertransaminasemia y la neuropatía periférica como efecto a largo plazo es rara.

- Dosis recomendada actualmente ⁶⁴

Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad (la FDA recomienda esta dosis para mayores de 16 años⁶⁵): 300 mg al día. Puede administrarse como 150 mg dos veces al día.

Niños (menores de 12 años)

$\geq 30\text{kg}$: 150 mg dos veces al día.

Entre 21kg y 30kg: $\frac{1}{2}$ comprimido de 150 mg por la mañana y un comprimido por la noche.

Entre 14kg y 21kg $\frac{1}{2}$ de 150 mg dos veces al día.

Solución oral para niños mayores de tres meses y con menos de 14kg o para pacientes que no puedan tragar los comprimidos: 4mg/kg/12h (max 300mg/día).

Para niños menores de tres meses de edad los datos disponibles son limitados e insuficientes para proponer recomendaciones posológicas específicas. Sin embargo aparece como parte del tratamiento de primera línea en menores de 3 años según las guías PENTA 2009⁵⁷ y se recomienda la dosis en neonatos de 2 mg/kg. Ha demostrado la misma eficacia administrado una vez al día en niños de 3 a 36 meses⁶⁶

No se aconseja administrar con ddC porque inhibe su fosforilación. Su asociación con trimetoprim-sulfametoxazol incrementa los niveles plasmáticos.

-Abacavir (ABC). Es un ITIAN análogo de la guanosina. Fue aprobado por la FDA en adultos y niños mayores de 3 meses el 17 de diciembre de 1998 existiendo la solución oral desde el principio⁶⁷. La EMA lo aprueba en adultos el 8 de julio de 1999 y en niños mayores de 3 meses el 24 de octubre de 2001. La solución oral está aprobada desde su comercialización. El 20 de noviembre de 2007 se aprueban las tabletas ranuradas que facilitan la dosificación en niños y el 2 de septiembre de 2008 se publica que no se reduce la eficacia por machacar las tabletas⁶⁸.

Los ES más frecuentes son náuseas, fiebre, cefalea, diarrea y astenia. Está asociado a reacciones de hipersensibilidad grave que se suelen producir en las 6 primeras semanas de tratamiento por lo que antes de iniciar el tratamiento con ABC, se debería llevar a cabo una prueba de detección del alelo HLA-B*5701, independientemente del origen racial, y antes de reiniciar el tratamiento con ABC en aquellos pacientes en los que se desconoce el HLA-B*5701, que lo han tolerado previamente⁶⁹⁻⁷¹.

Presentación comprimidos de 300 mg. Solución oral 20 mg/ml.

- Dosis recomendada

Adultos y adolescentes (mayores de 12 años): 600 mg al día. Esta dosis puede administrarse como 300 mg dos veces al día o como 600mg una vez al día.

Niños (menores de 12 años):

≥30kg: 300 mg BD.

Entre 21 kg y 30 kg: 150 mg por la mañana y un comprimido entero por la noche.

Entre 14 kg y 21 kg: 150 mg BD.

Solución oral:

Niños de tres meses a 12 años: 8mg/kg dos veces al día. Máximo 600 mg (30 ml)/día.

En niños menores de tres meses la experiencia es limitada.

Nota: En las guías PENTA 2009⁵⁷ en niños entre 14-21kg se recomienda 1 comprimido de 300 mg OD. La dosificación de una vez al día junto con 3TC se ha estudiado en niños de 3-36 meses mostrando similar bioequivalencia y supresión de la replicación viral por lo que es una opción en niños de esta edad⁶⁶.

-Tenofovir (TDF). Es un ITIAN aprobado por la FDA en adultos para el tratamiento de la infección por el VIH el 26 de octubre de 2001 y para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B el 11 de agosto de 2008. Fue aprobado en niños mayores de 12 años el 1 de octubre de 2010 y en niños mayores de 2 años el 18 de enero de 2012, coincidiendo con la comercialización del polvo para solución oral⁷². La EMA lo aprobó en adultos el 5 de febrero de 2002 y se incluyó en un plan de investigación pediátrico (PIP) (EMEA-000533-PIP01-08-M03) para evaluar su seguridad en niños a partir de 2 años con fecha prevista de compleción en septiembre de 2017⁷³. El 22 de octubre de 2012 se solicita la modificación de este PIP y finalmente el 22 de noviembre de 2012 se aprueba en niños mayores de 2 años. Sigue en marcha el PIP modificado para el uso de tabletas en menores de 12 años y de polvo para solución oral desde el nacimiento con fecha prevista para su finalización en marzo 2018.

Los ES más frecuentes son cefalea, náuseas y vómitos, disfunción tubular renal, hipofosfatemia, desmineralización ósea y exacerbación de hepatitis tras su suspensión⁷⁴.

Presentación comprimidos de 123, 163, 204, 245, mg y 33 mg/g gránulos (equivalentes a 150, 200, 250, 300 mg y polvo para solución oral 40 mg/g de polvo de TDF).

- Dosis recomendada

Adultos. 300 mg OD, acompañado de alimentos.

Población pediátrica.

Entre 12 y 18 años comprimidos de 300 mg OD.

Entre 6 y < 12 años que pueden tragar comprimidos recubiertos con película:

Peso entre 17 y < 22 kg 150 mg OD.

22 y < 28 kg 200 mg OD.

28 y < 35 kg 250 mg OD.

Entre 2 y < 6 años y mayores de 6 años para quienes no sea adecuada una forma farmacéutica sólida, la dosis es de 8 mg/kg OD (max 300 mg).

Las guías PENTA 2009⁵⁷ recogen la dosis a partir de 2 años y hasta 8 años de 8mg/kg OD y a partir de 8 años de 210 mg/m² (max 300mg) OD.

No se recomienda su combinación con ddI, por aumentar la concentración de este último, y se recomienda reducir la dosis en insuficiencia renal. Es importante monitorizar la función renal⁷⁴.

Está en estudio una profármaco del tenofovir llamado Tenofovir Alafenamide (TAF) que se acumula en el organismo permitiendo dar menor dosis y con menor toxicidad renal⁷⁵.

-Emtricitabina (FTC). Es un ITIAN análogo sintético del nucleósido citidina. Fue aprobado por la FDA en adultos el 2 de julio de 2003. La solución oral se aprueba el 28 de septiembre de 2005 en mayores de 3 meses y desde entonces las cápsulas fueron aprobadas en niños con más de 33 kg. A partir del 22 de diciembre de 2006 se aprueba su uso en recién nacidos⁷⁶.

La EMA lo aprueba en adultos y niños con más de 33 kg que puedan tragar cápsulas el 24 de octubre de 2003 y la solución oral en mayores de 4 meses el 24 de octubre de 2004⁷⁷.

Los ES más frecuentes son cefalea, diarrea, náuseas, exantema e hiperpigmentación de palmas y plantas (mayor en no caucásianos)

Presentación: 200 mg cápsulas duras y solución oral 10 mg/ml solución oral.

No se dispone de experiencia en pacientes que están fracasando con su régimen actual o que han fracasado a múltiples regímenes terapéuticos.

- Dosis recomendada

EMA: Niños hasta 18 años con un peso ≥ 33 kg una cápsula dura de 200 mg OD.

Solución oral 6 mg/kg, hasta un máximo de 240 mg (24 ml), OD.

Debido a la diferente biodisponibilidad entre las cápsulas y la solución oral de FTC, 240 mg de FTC administrada como solución oral debe proporcionar niveles plasmáticos similares a los observados después de la administración de una cápsula de 200 mg de FTC.

No hay datos relativos a la eficacia y solo se dispone de datos limitados relativos a la seguridad de FTC en lactantes menores de 4 meses. Por ese motivo, no se recomienda su uso en $<$ de 4 meses.

FDA: Además de las recomendaciones de dosis de la EMA, recomienda:

Niños de 0-3 meses de edad 3mg/kg OD.

b) Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos (ITINN)

Los ITINN fueron el segundo grupo de fármacos en ser desarrollados. Inhiben la transcriptasa inversa del VIH-1 de modo no competitivo y sin requerir de fosforilación, no se incorporan en el ADN y son poco citotóxicos. *NVP* y *EFV* son consideradas de primera generación y *ETR* de segunda generación, porque es activa frente a los VIH-1 que tienen menos de 3 mutaciones asociadas a ITINN.

Los efectos comunes al grupo a corto plazo son el exantema y la hepatitis.

-Nevirapina (NVP). Fue el primer ITINN en ser comercializado. Fue aprobado por la FDA en adultos el 21 de junio de 1996, en niños mayores de 2 meses el 11 de septiembre de 1998 coincidiendo con la aparición de la solución oral y en niños mayores de 15 días el 24 de junio de 2008. La EMA lo aprobó en adultos el 5 de febrero de 1998, en niños mayores de 2 meses el 18 de junio de 1999 y a partir de 31 de enero de 2007 en niños de cualquier edad^{78,79}.

Los ES más frecuentes son exantema (en 10-20% de pacientes y grave hasta en un 8%), hepatitis, cefalea, náuseas y diarrea. Puede aparecer síndrome de Stevens–Johnson durante las primeras 2 semanas, de ahí que se inicie a dosis más bajas. La granulocitopenia se presenta con más frecuencia en niños que en adultos en los estudios. NVP es un inductor del CYP3A y potencialmente del CYP2B6, por lo que hay que tener en cuenta las posibles interacciones.

- Dosis recomendada:

EMA/FDA:

Niños mayores, de 16 años, de peso superior a 50 kg o cuya SC sea superior a 1,25 m², un comprimido diario de 200 mg durante los primeros 14 días, seguido de un comprimido de 200 mg dos veces al día, en asociación.

Niños con peso inferior a 50 kg o SC inferior a 1,25 m²: suspensión oral 150 mg/m² OD durante dos semanas, seguido a partir de entonces de 150 mg/m² BD.

Dosis en relación al peso corporal:

Niños hasta 8 años: 4 mg/kg OD durante dos semanas, seguido de 7 mg/kg BD.

Niños mayores de 8 años: 4 mg/kg OD dos semanas, seguido de 4 mg/kg BD.

Los pacientes que presenten exantema durante el período inicial de 14 días con 200 mg/día, no deben aumentar su dosis hasta que se haya resuelto el exantema. La pauta posológica de 200 mg diarios una vez al día no debe continuarse más de 28 días, momento en el que debe buscarse un tratamiento alternativo debido al posible riesgo de infraexposición y resistencia.

-Efavirenz (EFV). Es un ITINN aprobado por la FDA el 17 de septiembre de 1998 en adultos y niños mayores de 3 años y con más de 10 kg⁸⁰ y el 2 de mayo de 2013 en niños mayores de 3 meses y con al menos 3,5 kg de peso, permitiendo abrir las cápsulas y administrar los gránulos. La EMA el 28 de mayo de 1999 en adultos y niños mayores de 3 años^{80,81}. La solución oral fue aprobada por la EMA el 18 de octubre de 2001⁸² y nunca fue aprobada por la FDA.

Los ES más frecuentes son el exantema, más frecuente en niños que en adultos, hasta en un 10-40% de los pacientes (grave en un 1%), alteraciones en el sistema nervioso central (mareo, somnolencia, sueños vívidos, pesadillas, cambios de humor, euforia y alucinaciones) que generalmente se resuelven en 2-4 semanas, riesgo de hepatitis mayor si coinfección con hepatitis B o C. Contraindicado en el embarazo. Es un inductor enzimático de citocromo P450 por lo que habrá que tener en cuenta sus interacciones. Presentación solución oral 30 mg/ml, capsulas: 50mg, 200 mg, 300 mg y 600 mg

- Dosis recomendada^{57,80,81}: La solución oral tiene menor biodisponibilidad.

Peso (kg)	Dosis (mg)	Dosis solución oral recomendada por la EMA (ml)		
		Peso (kg)	Niños 3-<5 años	Adultos y niños ≥5 años
FDA				
3,5-<5	100			
5-<7,5	150			
7,5-<15	200			
EMA y FDA				
13-<15	200	13-<15	12	9
15-<20	250	15-<20	13	10
20-<25	300	20-<25	15	12
25-<32,5	350	25-<32,5	17	15
32,5-<40	400	32,5-<40	-	17
≥40	600	≥40	-	24

No debe consumirse ningún alimento adicional hasta 2 horas después de la toma.

-Etravirina (ETV). Es un ITINN de segunda generación por lo que la resistencia a otros ITINN no implica resistencia a este nuevo fármaco. Fue aprobado por la FDA el 18 de enero de 2008 en adultos y el 26 de marzo de 2012 en niños mayores de 6 años que pesen al menos 16 kg o más⁸³. La EMA lo aprobó en adultos el 28 de agosto de 2008 y recientemente, el 6 de marzo de 2013, ha sido aprobado en niños mayores de 6 años. Forma parte de un PIP (EMA-000222-PIP01-08-M05) para su estudio en niños mayores de 2 meses pendiente de concluir en septiembre de 2016⁸⁴.

Los ES más frecuentes son diarrea y exantema en hasta el 2 % de los pacientes seguido por flatulencia, dolor abdominal, cefalea, prurito y neuropatía periférica. Puede inhibir o inducir el citocromo P450 por lo que habrá que tener en cuenta posibles interacciones.

Presentaciones comprimidos de 25mg 100 y 200 mg.

- Dosis recomendada^{83,84}

Adultos: 200 mg BD, después de una comida.

Niños: de 6 a 18 años y con al menos 16 kg de peso.

Peso (kg)	Dosis
≥16kg-<20kg	100mg dos veces al día
≥20kg-<25kg	125mg dos veces al día
≥25kg-<30kg	150mg dos veces al día
≥30 kg	200mg dos veces al día

La eficacia y seguridad no ha sido estudiada en niños menores de 6 años.

*Guías PENTA*⁵⁷: la dosis de 5,2 mg/kg se ha investigado⁸⁵ y actualmente existen datos que avalan esta recomendación de dosis⁸⁶

-Rilpivirina. Es un ITINN de segunda generación, más potente, con una vida media más larga y con menos ES. Aprobado por la FDA en adultos el 20 de mayo de 2011 y por la EMA el 28 de noviembre de 2011. Actualmente no tiene aprobación en niños^{87,88}.

Los ES más frecuentes son exantema, cefalea, insomnio y depresión.

Presentación: Comprimidos de 25mg

Está indicado para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes adultos con una CV \leq 100.000 copias/ml que no han recibido TAR previamente.

Forma parte de un nuevo comprimido coformulado: Eviplera/Complera que contiene 200 mg de FTC, 25 mg de rilpivirina y 245 mg de TDF^{89,90}.

c) *Inhibidores de la proteasa (IP)*

Los IP fueron el tercer grupo de ARV en ser desarrollados. Revolucionaron la TAR en 1996. Son activos frente a VIH-1 y VIH-2 e inhiben la proteasa del virus impidiendo la fragmentación del precursor poliproteico que dará lugar a las proteínas gag y pol. Se generan viriones que en su mayoría no son infectantes. Dosis bajas de RTV se usan en combinación con otros IP como potenciador por inhibir la isoenzima 3A4 del citocromo p450.

Los ES más frecuentes comunes a este grupo son alteraciones gastrointestinales, dislipemia y sangrados espontáneos en pacientes hemofílicos. A largo plazo dislipemia, distribución anormal de la grasa, resistencia a la insulina, aumento del riesgo de eventos cardiovasculares, hepatitis, osteonecrosis y osteoporosis. Al metabolizarse por el citocromo P450 tienen importantes interacciones medicamentosas.

-Saquinavir (SQV). Fue el primer IP en ser aprobado. Inicialmente las cápsulas de gel duro (Invirase®) fueron aprobadas por la FDA en mayores de 16 años el 6 de diciembre de 1995 y por la EMA el 4 de octubre de 1996. No tiene aprobación pediátrica. Posteriormente se comercializaron las cápsulas de gel blando (Fortovase®) aprobadas por la FDA en mayores de 16 años el 7 de noviembre de 1997 y por la EMA el 20 de agosto de 1998 pero fue retirado por razones comerciales el 27 de junio de 2006^{91,92}.

Los ES más comunes son la intolerancia gastrointestinal con náuseas y diarrea en el 10-20% de los pacientes sobretudo con las capsulas blandas. También se observa elevación de transaminasas. La combinación SQV + RTV puede prolongar los intervalos PR y QT. En el documento de la EMA pone que tiene riesgo mortal si se usa con LPV/r.

- Dosis recomendadas

Adultos y adolescentes mayores de 16 años en combinación con RTV: 1000 (5 cápsulas de 200 mg) BD, con 100 mg de RTV BD, en combinación con otros ARV. En pacientes naïve, la dosis inicial recomendada es de 500 BD con 100 mg de RTV BD durante los 7 primeros días.

Niños menores de 16 años⁵⁷. Dosis experimental en niños previamente tratados⁹³⁻⁹⁵.

De 5 a < 15 kg: 50mg/kg + RTV 3 mg/kg BD.

De 15 a 40 kg: 50mg/kg + RTV 2,5 mg/kg BD.

≥ 40kg: 50 mg/kg + RTV 100mg, BD.

En niños mayores de 7 años sin tratamiento previo se ha utilizado en combinación con LPV/r a dosis de 750mg/m² o 50 mg/kg^{53,96,97}.

-Ritonavir (RTV). Fue el segundo IP en ser comercializado. Fue aprobado por la FDA en adultos el 1 de marzo de 1999 y por la EMA el 26 de agosto 1996. Aunque existe la formulación en solución oral desde el principio es aprobado por la FDA en niños mayores de 2 años el 1 de marzo de 1997 y en mayores de un mes de vida el 6 de octubre de 2005. La EMA lo aprueba en niños mayores de 2 años el 26 de febrero de 1999.

El RTV es un inhibidor del citocromo CYP3A y CYP2D6, esta característica hace que actualmente se use como potenciador de otros IP pudiendo así disminuir la dosis e intervalos de dosis de los mismos. Cuando se utiliza el RTV como potenciador farmacocinético con otros IP, se debe consultar la FT para cada IP en particular⁹⁸.

Los ES más frecuentes son gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal), elevación de las transaminasas, alteraciones neurológicas (incluyendo parestesias y parestesia oral), astenia, osteonecrosis y prolongación del intervalo PR. La solución oral contiene un 42% de alcohol. Al ser inhibidor de dicho citocromo existe posibilidad de interacciones medicamentosas.

- Dosis recomendada

EMA⁹⁸: 350 mg/m² dos veces al día, por vía oral, sin sobrepasar 600 mg dos veces al día. Se debe iniciar el tratamiento con 250 mg/m² y aumentar la dosis cada 2 ó 3 días a intervalos de 50 mg/m². Debido a la falta de datos de seguridad y de eficacia no está recomendado en niños menores de 2 años. Cuando se empezó a utilizar la dosis recomendada era de 400mg/m² cada 12 horas y en menores de 3 meses 450mg/m² cada 12h (estudio PACTG 345 AZT+3TC+RTV)^{53,99}

Las guías PENTA 2009⁵⁷ sólo recomiendan su uso como potenciador y remite a ver ficha del IP a potenciar para ver dosis.

La FDA¹⁰⁰ en mayores de 1 mes la dosis recomendada es de 350 a 400 mg/m² dos veces al día. Comenzando a 250 mg/m² en incrementando como anteriormente descrito.

-Indinavir (IDV). Es un IP, mucho más potente que los ARV aprobados hasta entonces y que utilizado junto con otros dos ITIAN sentó los estándares del TAR. Debido a que la dosificación es cada 8 horas y por sus potenciales ES renales fue sustituido por los nuevos IP. Fue aprobado por la FDA el 13 de marzo de 1996 en adultos sin llegar a tener nunca aprobación pediátrica¹⁰¹. La EMA lo aprueba el

4 de octubre de 1996 en adultos y el 20 de Noviembre de 2000 en niños mayores de 4 años. El 1 de febrero de 2012 fueron retiradas las cápsulas de 100 mg lo que dificulta la dosificación en niños ¹⁰².

Los ES observados en niños fueron similares al de los pacientes adultos, excepto por una mayor frecuencia de nefrolitiasis. Se debe recomendar beber abundantes líquidos para prevenir los ES renales. Otros ES frecuentes fueron intolerancia gastrointestinal, cefalea, astenia, visión borrosa, trombopenia, hiperbilirrubinemia asintomática y sabor metálico. Puede producir alopecia y sequedad de piel.

- Dosis recomendadas¹⁰²

Adultos y adolescentes 800 mg cada 8 horas. 400 mg en combinación con RTV 100 mg, ambos administrados dos veces al día, puede ser un régimen posológico alternativo. Debe considerarse un aumento de la dosis a 1.000 mg cada 8 horas, si se administra con NVP.

En niños se han utilizado la dosis de 350-500 mg/m² cada 8 horas⁵³. No ha sido establecida la seguridad y eficacia en niños menores de 4 años de edad.

No hay recomendación del fármaco en las guías PENTA 2009⁵⁷.

-Nelfinavir (NFV). Es un IP que fue aprobado por la FDA en adultos y niños mayores de 2 años el 14 de marzo de 1997 y por la EMA en adultos y niños mayores de 3 años el 22 de enero de 1998. La formulación en polvo para solución oral existe desde la fecha de aprobación. El 6 de junio de 2007 fue retirado del mercado temporalmente por su contaminación y reintroducido de nuevo el 20 de septiembre de 2007 una vez resuelto el problema. El 26 de julio de 2008 la EMA concluye que los estudios han demostrado que no hay aumento en el riesgo de desarrollar cáncer en los pacientes que tomaron el producto contaminado con ethyl mesilato¹⁰³.

El ES más frecuente es la diarrea (10-30%) al inicio del tratamiento.⁵⁷

- Dosis recomendadas

*EMA*¹⁰³ en pacientes mayores de 13 años 1250 mg (cinco comprimidos) dos veces al día o 750 mg (tres comprimidos) tres veces al día. Pacientes de 3 a 13 años de edad 50-55 mg/kg (45-55 mg/kg según ficha de la FDA¹⁰⁴) dos veces al día o de 25-35 mg/kg tres veces al día.

En general, el uso en población pediátrica está asociado con una exposición al fármaco muy variable. Se desconoce la razón de esta alta variabilidad pero puede deberse a las diferencias en la toma de alimentos de los pacientes pediátricos. Se metaboliza por el citocromo P450.

-Amprenavir (APV). Es un IP aprobado por la FDA en adultos y niños mayores de 4 años el 15 de abril de 1999 y por la EMA también en adultos y mayores de 4 años, el 20 de octubre de 2007. Desde el principio de su comercialización existió en forma de solución oral^{105,106}. El 31 de diciembre de 2004 se deja de producir por la aparición del FPV. La EMA retira definitivamente su licencia de mercado el 29 de abril de 2010. Los ES son los comunes al FPV.

Presentación: 50 mg y 150 mg cápsulas blandas y 15 mg/ml solución oral.

- Dosis recomendadas

Adultos y adolescentes a partir de 12 años (≥ 50 kg de peso) 600 mg BD con 100 mg de RTV BD. Si se utiliza sin el efecto refuerzo de RTV la dosis es de 1.200 mg BD.

Niños (4 a 12 años) y pacientes de menos de 50 kg: 20 mg/kg BD^{53,105,106}, sin exceder una dosis total diaria de 2.400 mg. No se han evaluado en niños la farmacocinética, eficacia y seguridad en combinación con dosis bajas de RTV.

La biodisponibilidad de APV a partir de la solución oral es un 14 % inferior a las cápsulas.

En pacientes a partir de 4 años incapaces de tragar las cápsulas la dosis recomendada de la solución oral es de 17 mg (1,1 ml)/kg tres veces al día. En guías españolas del año 2000 la dosis recomendada era de 20mg/kg/12h⁵³

No está recomendado para uso en niños menores de 4 años debido a la ausencia de datos.

-Lopinavir/r (LPV/r). Es un IP que se utiliza en combinación con RTV como potenciador combinados en la misma formulación y comercializado con el nombre de Kaletra® en los países desarrollados y Aluvia® en los países subdesarrollados. Fue aprobado por la FDA en adultos y niños mayores de 6 meses el 15 de septiembre de 2000. El 9 de noviembre de 2007 se aprueban los nuevos comprimidos de 100/25 mg con el objetivo de facilitar la dosificación en niños y el 20 de junio de 2008 se aprueba en niños mayores de 14 días de vida. La solución oral se comercializó desde el inicio de su aprobación¹⁰⁷. La EMA lo aprueba el 20 de marzo de 2001 en adultos y niños mayores de 2 años y los comprimidos de 100/25 mg el 18 de marzo de 2008. La solución oral existe desde el inicio de su aprobación¹⁰⁸. Actualmente no está aprobado en Europa en niños menores de 2 años pero existe un PIP (EMA-001005-PIP01-10-M01) para su estudio en niños de 14 días a 2 años con fecha límite para su compleción marzo 2013.

Los ES más frecuentes son gastrointestinales, cefalea y astenia. Se han descrito casos de prolongación del PR y QT. La solución oral contiene un 42% de alcohol.

Presentaciones: 200/50mg y 100/25mg comprimidos recubiertos con película, 133,3/33,3 mg cápsulas blandas y (80mg/20 mg)/ml solución oral.

- Dosis recomendadas

Adultos y adolescentes: 400/100 mg (dos comprimidos de 200/50 mg) BD. Se puede administrar como 800/200 mg una vez al, pero limitado a pacientes adultos que tengan muy pocas mutaciones asociadas a IP y se debe tener en cuenta el riesgo de una menor sostenibilidad de la supresión virológica y un riesgo mayor de sufrir diarrea.

Niños mayores de 2 años: la dosis para adultos se puede utilizar en niños de 40 kg o con una SC mayor de 1,4 m². Para niños de 40 kg o menos o con una SC entre 0,5 y 1,4 m² y capaces de tragar comprimido ver tabla.

SC m²	Dosis dos veces al día (mg)
0,4-0,75	1 capsula blanda (133,3/33,3 mg)
0,8-1,3	2 capsulas blandas (266,6/66,6 mg)
1,4-1,75	3 cápsulas blandas (400/100 mg)

La solución oral es la opción recomendada en niños, basándose en el área de SC. La dosis habitual de LPV/r es 230/57,5 mg/m² BD, tomado con alimentos, hasta un máximo de 400/100 mg BD. Esta dosis podría ser insuficiente en algunos niños a los que se les administra con NVP o EFV, considerar un aumento de la dosis de LPV/r a 300/75 mg/m² y no administrar esta combinación en menores de 6 meses. Según la EMA en *niños menores de 2 años* no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de LPV/r.

Las guías PENTA 2009 y la FDA^{57,107} recomiendan dosis en neonato/lactante (14 días a 6 meses) de 300mg/m² BD. La FDA añade que está contraindicado en neonatos antes de edad postconcepcional de 42 semanas y hasta que su edad postnatal sea de al menos 14 días, por su capacidad disminuida de metabolizar el propyleneglicol que lleva a toxicidad cardiaca, acidosis láctica, fallo renal agudo y depresión respiratoria¹⁰⁹.

-Atazanavir (ATV). Es el primer IP que se comercializa que se puede administrar una vez al día además tiene menos efecto sobre el perfil lipídico. Fue aprobado por la FDA en mayores de 16 años el 20 de junio de 2003 y en niños mayores de 6 años el 25 de marzo de 2008¹¹⁰. La EMA lo aprueba en adultos el 2 de marzo de 2004 y en niños mayores de 6 años el 5 de julio de 2010. Hay un PIP en marcha (EMA-000804-PIP01-09) para su estudio de la solución oral desde los 3 meses a los 8 años con fecha prevista de conclusión octubre 2013¹¹¹.

Los ES más frecuentes son gastrointestinales, cefalea, exantema, ictericia, elevación de la bilirrubina total y elevación reversible de las transaminasas, parestesias en manos y pies, mialgias y depresión. Contraindicado en tratamiento con omeprazol u otros IBP.

Presentación: 100, 150, 200 mg cápsulas duras.

- Dosis recomendadas

Adultos 300 mg administrados junto con 100 mg de RTV una vez al día con comida.

Niños (desde 6 hasta 18 años) se basa en el peso corporal como se muestra en la tabla y no debe superar la dosis recomendada para adultos. Los datos disponibles no apoyan su utilización en combinación con RTV a dosis bajas en pacientes con menos de 15 kg.

Peso (kg)	Dosis una vez al día	Dosis RTV una vez al día
15 hasta menos de 20	150 mg	100 mg
20 hasta menos de 40	200 mg	100 mg
40 o más	300 mg	100 mg

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños de 3 meses a 6 años. Existen datos de seguridad y eficacia en niños más pequeños pero aún no se puede hacer una recomendación posológica

y no se debe utilizar en niños menores de 3 meses especialmente teniendo en cuenta el riesgo potencial de kernicterus.

Las guías PENTA 2009 recomiendan⁵⁷: (15–25 kg): 150mg OD con RTV 80mg OD; (25–32 kg): 200mg OD con RTV 100 mg OD; (32–39 kg): 250 mg con RTV 100 mg; (≥ 39 kg): 300 mg con RTV 100mg OD

-Fosamprenavir (FPV). Es un IP conocido con Lexiva® en EEUU y Telzir® en Europa. Es profármaco del APV esta transformación alarga la vida media del APV haciendo que este último haya quedado en desuso. Fue aprobado por la FDA el 20 de octubre de 2003 en adultos, en niños mayores de 2 años y coincidiendo con la comercialización del jarabe el 14 de junio de 2007 y recientemente, el 27 de abril de 2012, se ha aprobado en mayores de 4 semanas de vida¹¹². La EMA lo aprobó en adultos el 12 de julio de 2004 y en niños mayores de 6 años el 13 de septiembre de 2007¹¹³.

Los ES más frecuentes son exantema, parestesias periorales, cefalea, náuseas, diarrea. Los vómitos y la neutropenia son más frecuentes en pacientes pediátricos que en adultos.

Presentación: 700 mg comprimidos recubiertos con película, suspensión oral 50 mg/ml.

- Dosis recomendadas

Adultos 700 mg BD junto con 100 mg de RTV BD.

Niños mayores de 6 años y que pesen al menos 39 kg y sean capaces de tragar los comprimidos enteros, se puede utilizar el mismo régimen recomendado en adultos. Para niños que pesen menos de 39 kg se recomienda la suspensión oral, para así poder realizar una dosificación más precisa de 18mg/kg. Según la EMA no se pueden hacer recomendaciones posológicas para niños con menos de 25 kg.

La FDA en adultos recomienda en pacientes sin tratamiento previo 1,400 mg BD sin RTV ó 1,400 mg OD con RTV 200 mg (la EMA no lo recomienda una vez al día) y en niños (de 4 semanas de edad a 18 años) recomienda las siguientes dosis dos veces al día.

-<11kg: 45 mg/kg más RTV 7 mg/kg.

-11-<15 kg: 30 mg/kg más RTV 3 mg/kg.

-15-< 20kg: 23 mg/kg más RTV 3 mg/kg.

- ≥ 20 kg: 18 mg/kg más RTV 3 mg/kg.

De manera alternativa en pacientes > de 2 años *naïve* se recomienda 30 mg/kg BD.

Administrar en niños con edad gestacional mayor a 38 semanas y edad postnatal de al menos 28 días.

En niños no se recomienda regímenes una vez al día o sin RTV. Tampoco en niños pretratados con edad menor a 6 meses.

Las guías PENTA 2009⁵⁷ recomiendan en niños (2-5 años): 30 mg/kg BD; (>6 años y 25-32 kg): 18 mg/kg BD con RTV 3 mg/kg BD; (33-38 kg): (comprimidos o solución oral) 18 mg/kg BD con 100mg RTV BD; (>39 kg): 700mg BD con 100mg RTV BD.

-Tipranavir (TPV). Aprobado por la FDA en adultos el 22 de junio de 2005 y en niños mayores de 2 años el 23 de junio de 2008, coincidiendo con la comercialización de la solución oral ¹¹⁴. La EMA lo aprueba el 25 de octubre de 2005 en adultos y el 23 de junio de 2009 en niños mayores de 2 años ¹¹⁵.

Los ES más frecuentes son los gastrointestinales, exantema (más frecuente en niños que en adultos), fiebre, cefalea, toxicidad hepática. Se han comunicado casos de hemorragia intracraneal.

Presentaciones 250 mg cápsulas blandas y 100 mg/ml solución oral

- Dosis recomendada.

EMA en adultos y adolescentes mayores de 12 años, 500 mg, coadministrada con 200 mg de RTV, BD. Debido a que actualmente los datos disponibles sobre seguridad y eficacia en adolescentes son escasos debe garantizarse la estrecha monitorización de la respuesta virológica y de la tolerancia en este grupo de pacientes. *En niños* menores de 12 años no se ha establecido la seguridad y eficacia de las cápsulas. Para la solución oral la dosis recomendada en niños de edades entre los 2 y los 12 años es 375 mg/m² de TPV junto con 150 mg/m² de RTV BD. La dosis pediátrica no debe exceder la dosis de 500 mg/200 mg. Las cápsulas no son intercambiables con la solución oral, siendo especialmente relevante el alto contenido de vitamina E de la solución oral. Sin embargo, los niños previamente tratados con solución oral y que cumplan 12 años deben cambiar a las cápsulas, especialmente porque las cápsulas tienen un perfil de seguridad más favorable.

La FDA y guías PENTA 2009 ⁵⁷ recomiendan la dosis en mg/kg en niños de 2 a 18 años de 14 mg/kg con 6 mg/kg RTV (o 375 mg/m² con RTV 150 mg/m²) BD. Para niños con intolerancia o toxicidad considerar las dosis reducidas de 12 mg/kg con 5 mg/kg de RTV (290 mg/m² con 115 mg/m² de RTV) BD, siempre que no tengan múltiples mutaciones a IP.

Se han visto niveles reducidos en tratamientos que incluyen ABC y AZT.

-Darunavir (DRV). Pertenece a la nueva generación de IPs con actividad antiviral *in vitro* frente a una amplia gama de cepas primarias de los grupos M (A, B, C, D, E, F, G) y O del VIH-1. Fue aprobado por la FDA el 23 de junio de 2006 en adultos previamente tratados y con resistencia a al menos otro de los IP. El 21 de octubre de 2008 fue aprobado para el tratamiento de adultos sin tratamiento previo. El 18 de diciembre de 2008 la FDA lo aprueba en niños mayores de 6 años, coincidiendo con la comercialización de las cápsulas de 150 y 75 mg. Finalmente y coincidiendo con la comercialización de la solución oral se aprueba en niños mayores de 3 años y con más de 10 kg ¹¹⁶. La EMA lo aprueba en adultos el 12 de febrero de 2007, en niños mayores de 6 años y con al menos 20 kg el 23 de junio de 2009 y finalmente en niños mayores de 3 años el 24 de octubre de 2012. Existe un PIP en marcha (EMEA-000038-PIP01-07-M03) para su estudio a partir de 3 años que tenía que haber concluido en noviembre 2011 pero ha sido aplazado ¹¹⁷.

Los ES más frecuentes son gastrointestinales, exantema, cefalea, elevación de transaminasas y nasofaringitis.

Presentación comprimidos de 75, 150, 300, 400, 600 mg. Solución oral 100 mg/ml.

- Dosis recomendada

Adultos 800 mg (2x400 mg) con RTV 100 mg una vez al día con comida. Pacientes con una mutación asociada a resistencia 600 mg con RTV 100 mg dos veces al día.

Niños (3 a 18 años y al menos 10 kg) no utilizar en régimen una vez al día.

Dosis solución oral 100mg/ml		Dosis comprimidos/solución oral	
Peso (kg)	Dosis (BD)	Peso (kg)	Dosis (BD)
≥10-<11kg	200mg (2ml) + RTV 32mg (0.4ml)	≥15-<30kg	375 mg (3,8ml)+ RTV 50mg (0,6ml)
≥11-12kg	220mg (2,2ml) + RTV32mg (0.4ml)	≥30-<40kg	450 mg (4,6ml)+ RTV 60mg (0,75ml)
≥12-13kg	240mg (2,4ml) + RTV 40mg (0.5ml)	≥40kg	600 mg (6ml) + RTV 100mg
≥13-14kg	260mg (2,6ml) + RTV 40mg (0.5ml)		
≥14-15kg	280mg (2,8ml) + RTV 48mg (0.6ml)		

d) Inhibidores de la fusión (IF)

-Enfuvirtide (ENF) Es el primer ARV inhibidor de la fusión. Se une a una región de la gp41 de la superficie celular e interfiere así en la unión célula-virus por impedir la fusión gp120/gp41. El inconveniente es que su administración es subcutánea. Fue aprobado por la FDA en adultos y niños mayores de 6 años el 13 de marzo de 2003 y por la EMA, con las mismas indicaciones, el 27 de mayo de 2003^{118,119}.

Los ES más frecuentes son dolor, infección o formación de nódulos subcutáneos en los puntos de inyección. Menos frecuente, aumento de neumonías bacterianas¹²⁰.

Presentación: 90 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable.

Está indicado en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH-1 a los que les han fallado los tratamientos con al menos un medicamento de cada una de las siguientes clases de ARV: IP, ITIAN, ITINN o que tienen intolerancia a TAR previos.

- Dosis recomendadas

EMA¹¹⁹ Adultos y adolescentes ≥ 16 años: 90 mg, dos veces al día SC. Niños ≥ 6 años y adolescentes. La pauta que se utilizó en los EC es la que se indica en la Tabla. No está recomendado para su uso en niños menores de 6 años.

Peso (kg)	Dosis dos veces al día (mg/dosis)	Volumen de inyección
De 11 a 15,5	27	0,3 ml
De 15,6 a 20,0	36	0,4 ml
De 20,1 a 24,5	45	0,5 ml
De 24,6 a 29,0	54	0,6 ml
De 29,1 a 33,5	63	0,7 ml
De 33,6 a 38,0	72	0,8 ml
De 38,1 a 42,5	81	0,9 ml
≥ 42,6	90	1,0 ml

FDA¹¹⁸ y las guías PENTA 2009⁵⁷: En niños ≥ 6 años y adolescentes recomiendan la dosis de 2 mg/kg dos veces al día (max 90mg).

e) Inhibidores de entrada

Bloquean CCR5, un co-receptor de la superficie de células CD4, evitando así la entrada a la célula. Son efectivas como parte de la terapia combinada en pacientes multirresistentes. Previo a su inicio se deberá estudiar el tropismo viral por CCR5.

-Maraviroc (MVC): Fue aprobado por la FDA en adultos y mayores de 16 años el 6 de agosto de 2007 y por la EMA el 18 de septiembre de 2007¹²¹. Hasta la fecha no tiene aprobación pediátrica. Hay un PIP en marcha (EMEA-000020-PIP01-07-M02) para su estudio desde el nacimiento a los 18 años, que tiene previsto concluir en diciembre 2018.¹²²

Los ES más frecuentes son náuseas, estreñimiento, cefalea, mareo, prurito, infecciones del tracto respiratorio, fiebre, tos y exantema.

Presentación: 150 y 300mg comprimidos recubiertos con película.

- Dosis recomendadas^{57,121,122}

Adultos 150 mg, 300 mg ó 600 mg BD, dependiendo de las interacciones con la terapia antirretroviral y con otros medicamentos que se administran de forma concomitante.

Niños: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de en niños menores de 16 años.

f) Inhibidores de la integrasa

La integrasa es la responsable de catalizar la reacción en la cual las partículas provirales de ADN se insertan en el genoma de la célula huésped bloqueando su capacidad replicativa. También son útiles en pacientes multitratados y con muchas resistencias.

-Raltegravir (RAL): Es el primer inhibidor de la integrasa. Fue aprobado por la FDA en adultos el 12 de octubre de 2007 y en niños a partir de los 2 años y 10 kg el 21 de diciembre de 2011, coincidiendo con la aprobación de las tabletas masticables¹²³. La EMA lo aprobó en mayores de 16 años el 20 de diciembre de 2007 y forma parte de un PIP en pacientes de 0-18 años, que está en marcha (EMEA-000279-PIP01-08) y que concluirá en diciembre 2014¹²⁴. Se ha aprobado recientemente en niños mayores de 2 años, el 25 de febrero de 2013.

Los ES más frecuentes son náuseas, mareo, cefalea, insomnio, exantema, pancreatitis, elevación de transaminasas, elevación de CPK y miopatía. Se han descrito casos de rabdomiolisis.

Presentación comprimidos 400 mg. Tabletas masticables de 100mg ranuradas y de 25 mg.

- Dosis recomendadas.

Adultos 400 mg administrados BD con o sin alimentos.

Niños y adolescentes

Mayores de 12 años o entre 6 y 11 años con un peso ≥ 25 kg: 400 mg BD.

En niños pequeños y con menos de 25 kg se utilizan los comprimidos masticables cuya dosis máxima es 300 mg BD (las formulaciones no son bioequivalentes) dosis según la tabla basado en la dosis de 6 mg/kg.

Peso (kg)	Dosis dos veces al día	Número de tabletas masticables
De 10 a <14	75 mg	3 x 25 mg
De 14 a <20	100 mg	1 x 100 mg
De 20 a <28	150 mg	1.5 x 100 mg
De 28 a <40	200 mg	2 x 100 mg
Al menos 40 kg	300 mg	3 x 100 mg

2. Combinaciones de antirretrovirales

Con el objetivo de facilitar el TAR se han ido desarrollando diferentes combinaciones de ARV.

-Combivir®. Fue aprobado por la FDA el 26 de septiembre de 1997 en adultos y niños mayores de 12 años. A partir de 2 de febrero de 2009 cambia la indicación y pone en mayores de 30 kg. La EMA lo aprueba en adultos el 18 de marzo de 1998 y en niños mayores de 14 kg el 13 de noviembre de 2007 cuando aparece la tableta ranurada ^{125,126}

Cada comprimido contiene 150 mg de 3TC y 300 mg de AZT.

- Dosis recomendada

Adultos y adolescentes de al menos 30 kg de peso un comprimido BD.

Niños de peso entre 21 kg y 30 kg medio comprimido por la mañana y uno entero por la noche y con peso entre 14 kg y 21 kg medio comprimido BD.

El 15 de marzo de 2012 la FDA ha aprobado un genérico llamado Lamivudine and Zidovudine.

-Trizivir®. Fue aprobado por la FDA en adultos y adolescentes que pesen al menos 40 kg el 14 de noviembre de 2000 y por la EMA en adultos solamente el 28 de diciembre de 2000 ^{127,128}

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de ABC (como sulfato), 150mg de 3TC y 300 mg de AZT.

- Dosis recomendada

EMA y guías PENTA 2009 ^{57,128} adultos un comprimido BD. No tiene aprobación pediátrica.

FDA ¹²⁷ adultos y adolescentes con más de 40 kg un comprimido BD El formulario BNF for children (British National Formulary) lo recomienda a partir de 30 kg.

-Truvada®. Fue aprobado por la FDA el 2 de agosto de 2004 en adultos y el 8 de julio de 2011 en niños mayores de 12 años y con más de 35 kg. El 16 de julio de 2012 aparece indicado como profilaxis pre-exposición (PrEP). La EMA lo aprobó en adultos el 1 de diciembre de 2005 y actualmente no tiene indicación pediátrica ^{129,130}.

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de FTC y 245 mg de TDF (equivalente a 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato).

- Dosis recomendada

EMA¹²⁹ y guías PENTA⁵⁷ En adultos un comprimido OD. No tiene indicación pediátrica.

FDA¹³⁰ En adultos y niños ≥ 12 años con más de 35 kg un comprimido una vez al día.

-Kivexa®/Epzicom®. Fue aprobado por la FDA en adultos con el nombre comercial de Epzicom® el 2 de agosto de 2004. No tiene indicación pediátrica. La EMA lo aprobó en adultos y niños mayores de 12 años con más de 40 kg de peso el 17 de diciembre de 2004^{131,132}.

Cada comprimido recubierto contiene 600 mg de ABC (como sulfato) y 300 mg de 3TC

- Dosis recomendada

EMA¹³² y PENTA⁵⁷ adultos y adolescentes que pesen menos de 40 kg un comprimido OD

FDA¹³¹ un comprimido OD. No tiene indicación pediátrica.

-Atripla®. Fue aprobado por la FDA en adultos el 12 de julio de 2006 y recientemente el 14 de junio de 2012 en niños de 12 años que pesen más de 40 kg¹³³. La EMA lo aprobó en adultos el 13 de diciembre de 2007. No tiene aprobación pediátrica en Europa¹³⁴.

Cada comprimido recubierto con película contiene 600 mg de EFV, 200 mg de FTC y 245 mg de tenofovir disoproxil (fumarato). Ajuste de la dosis si se administra con rifampicina.

- Dosis recomendada

EMA¹³⁴ y guías PENTA 2009⁵⁷ Adultos un comprimido una vez al día.

FDA¹³³ Adultos y niños \geq de 12 años y con al menos 40kg, un comprimido OD.

-Eviplera® (Europa)/Complera® (EEUU). Fue aprobado por la FDA en adultos el 10 de agosto de 2011 y por la EMA el 28 de noviembre de 2011. No tiene aprobación en niños^{89,90}.

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de FTC, 25 mg de rilpivirina (como hidrocloreuro) y 245 mg de tenofovir disoproxil (como fumarato). Dosis: un comprimido OD.

-Stribild®. Es el primer comprimido coformulado que combina un inhibidor de la integrasa, el elvitegravir, en su fórmula junto con dos ITIAN (FTC y TDF) y cobicistat, un potenciador farmacocinético. Fue aprobado por la FDA el 27 de agosto de 2012 y por la EMA el 24 de mayo de 2013 en adultos. Su componente elvitegravir tiene un PIP (EMA-000968-PIP02-11) para su estudio desde el nacimiento a los 18 años que tiene previsto terminar en abril 2021¹³⁵. Presentación: 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de FTC y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato. Se recomienda un comprimido al día con comida.

Los ES más frecuentes son náuseas y diarrea.

3. Retos y metas en el tratamiento del VIH

Nuevos ARV: Están en estudio diferentes compuestos.

a) Inhibidores de la entrada.

-PRO 140. Es un anticuerpo monoclonal que se fija al correceptor CCR5. Es de administración subcutánea. Fase Iib ^{136,137}.

-TNX-355 (ibalizumab). Es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor CD4 de la superficie celular. Es de administración intravenosa 2 veces al mes ^{138,139}.

-BMS-663068. Se une a la glicoproteína de la nucleocápside, gp120. Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento para eficacia, seguridad y tolerabilidad de 4 diferentes dosis junto con RAL y TDF ^{140,141}.

-Cenicriviroc es un inhibidor de entrada que se une al receptor CCR. Tiene además potentes efectos antiinflamatorios por lo que se está estudiando también en la artritis reumatoide ^{142,143}.

b) Inhibidores de la integrasa

-Dolutegravir. Es un nuevo inhibidor de la integrasa de segunda generación con poca resistencia cruzada con RAL ^{144,145}.

c) ITINN

-Lersivirine. Es un ITINN de nueva generación en ensayo clínico (EC) fase III, efectivo cuando existe la mutación position Y181, a diferencia de EFV, ETR y NVP ¹⁴⁶.

d) ITIAN.

-KP-146. Su enfoque llamado “viral decay acceleration” (decaimiento viral acelerado), cuya idea es acelerar el ritmo al que muta el virus cuando está en replicación para que dé lugar a un virus incapaz de sobrevivir, insertando elementos defectuosos en el código genético del virus ¹⁴⁷.

-Apricitabina, elvicitabina y racivir son nuevos ITIAN convencionales bajo investigación. Algunos estudios han demostrado su eficacia cuando existen resistencias a otros ITIAN ¹⁴⁸⁻¹⁵⁰.

-Fertinavir. Es un ITIAN similar a d4T pero más potente y con menos toxicidad. Ha demostrado ser activo frente a VIH resistente a ABC y TDF y su actividad mejora en presencia de la mutación K103N.

-Tenofovir Alafenamide (TAF) se trata de un profármaco del TDF que se acumula en el organismo permitiendo dar menor dosis y con menor toxicidad renal ⁷⁵

e) Vacuna frente al VIH

Se han puesto muchas expectativas en la creación de una vacuna eficaz pero a día de hoy parece difícil. El estudio Thai RV144 ha conseguido una vacuna con una eficacia del 31,2% ¹⁵¹.

4. Regímenes de tratamiento en niños

Los regímenes de tratamiento son diferentes en función del país del mundo donde nos encontremos ya que varían según la accesibilidad al TAR, el nivel socioeconómico y situación de la epidemia. El Departamento de Salud y Servicios Humanos y su grupo de trabajo de la oficina para la investigación para el Sida (OARAC) en EEUU, publica unas guías para el uso de ARV en adultos y adolescentes¹⁵² y en niños actualizadas con fecha de 5 de noviembre de 2012¹⁵³. Del mismo modo existen unas guías europeas publicadas por el grupo PENTA⁵⁷ y unas españolas conocidas como “Documento de consenso del CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS respecto al TAR en niños y adolescentes infectados por el VIH”, actualizado en Marzo de 2012⁹ y que recomienda lo siguiente: “La decisión de inicio del TAR debe ser individualizada y discutida con la familia, con información del riesgo de progresión según edad, CD4 y CV, de las complicaciones asociadas al TAR y de la dificultad de una adherencia permanente. Existe una tendencia para un inicio del TAR más precoz y continuación con pautas simplificadas y de menor toxicidad. El objetivo del TAR es la máxima y más duradera supresión de la replicación viral. El TAR con combinaciones de tres fármacos constituye el tratamiento de inicio de elección en la infección por VIH. Está indicada una prueba de resistencias genotípicas antes del inicio del TAR. Se recomienda iniciar el TAR siempre en los menores de 12 meses, y en los pacientes sintomáticos (categoría C y la mayoría B). En los pacientes asintomáticos (categoría N) o en categoría A, mayores de 1 año el inicio del TAR se basará en el porcentaje de CD4 y en la cifra absoluta de CD4: 1) Entre 1 y 5 años si el porcentaje de CD4 está por debajo del 25% (en valor absoluto si menos de 1000 CD4 entre 1 y 3 años o menos de 750 CD4 entre 3 y 5 años); 2) En mayores de 5 años si el recuento absoluto es inferior a 500 células/mm³. En el niño en categorías N o A, y CD4 por encima de estos umbrales, se considerará el inicio del TAR si la CV plasmática es superior a 100.000 copias/ml. En pacientes con comorbilidades asociadas como tuberculosis, hepatitis crónica por virus B o C, se considerará un inicio del TAR más precoz. El esquema terapéutico debe incluir la combinación de 2 ITIAN asociados a un ITINN o a un IP. En menores de 3 años, se considera de elección la combinación de 2 ITIAN y LPV/r. En mayores de 3 años se recomienda iniciar el TAR con 2 ITIAN y 1 IP potenciado, o bien 2 ITIAN y EFV. Si el paciente es HLA B5701 negativo, ABC se considera el ITIAN de elección en menores de 12 años, asociado a 3TC o FTC. En mayores de esta edad, también puede considerarse TDF, idealmente coformulado. En menores de 6 años el IP de elección es LPV/r, y en mayores de esta edad también ATV/r. En niños mayores de 12 años, se incluye asimismo DRV/r en pautas una vez al día. Se debe realizar una monitorización regular de adherencia y toxicidad con equipos multidisciplinares”.

Las guías americanas siguen las mismas recomendaciones pero como alternativa en niños mayores de 6 meses 2ITIAN + FPV/r (en las españolas a partir de 2 años).

Problemas de la dosificación y formas de presentación en niños.

1. Dosificación en niños

La farmacocinética en niños varía acorde a la edad y puede estar influida por la etnia, peso, estado nutricional y factores genéticos. Además cambia conforme cambia la composición corporal y con el cambio de la función hepática y renal, haciendo difícil determinar la dosificación adecuada en cada momento¹⁵⁴.

La mayoría de los ARV se dosifican en niños en función de la SC, si bien, otros se dosifican por peso. La mayoría de las fórmulas que existen para su cálculo, se basan en niños bien nutridos de etnia caucásica, y pueden ser inapropiadas en otras etnias o en niños malnutridos.

Los factores que complican la dosificación de ARV en niños son:

- Hay pocos datos de farmacocinética, esto se acentúa cuanto más pequeño es el niño, que es precisamente donde la variación farmacocinética es mayor¹⁵⁴.

- Se sabe poco sobre el impacto de la etnia y estado nutricional en la farmacocinética.

- Los niños más pequeños necesitan mayores dosis proporcionales de la mayoría de ARV.

- No está claro cuando cambiar de dosis pediátrica a dosis de adulto.

- El estadio puberal y mayor aclaramiento de los ARV en adolescentes.

- Las recomendaciones de dosis para algunos ARV aparecen tanto estimadas por peso como por SC, y no siempre concuerdan, por ello la OMS ha desarrollado tablas de dosificación^{7,155}.

- A veces hay necesidad de prescribir un ARV en régimen de rescate sin que haya sido aprobado en niños y por tanto no se dispone de datos de dosificación adecuadamente estudiados⁷.

- Las formulaciones pediátricas pueden no ser bioequivalentes a las de adultos.

De lo anteriormente expuesto se deriva que muchos niños se encuentran sobre o infradosificados⁷

2. El problema de las formulaciones y administración de ARV en niños

La administración de varios fármacos más de una vez al día en un niño suele ser problemático, sobre todo al inicio del tratamiento¹⁵⁶, y el sabor es muy importante para conseguir una buena adherencia como demuestra un estudio realizado en el Hospital 12 de Octubre¹⁵⁷. Una buena adherencia al TAR es la clave del éxito para tener suprimida la replicación viral y evitar el desarrollo de resistencias.

Factores que hacen a los niños susceptibles de no recibir tratamiento óptimo:

- La disponibilidad de ARV aptos para niños va por detrás de su desarrollo en adultos¹⁵⁸.

- Los niños generalmente dependen de los adultos a la hora de recibir su medicación, haciendo que la adherencia sea un tema incluso más complejo que para los adultos.

- Las formulaciones apropiadas para los niños más pequeños, en general son los jarabes, pero tienen muchas limitaciones y además algunos contienen etanol en su fórmula lo cual ha abierto un

debate recientemente, por no ser idóneo en niños¹⁵⁹. Además de ser más caros, son voluminosos, esto es un impedimento para trasportarlos, y necesitan mantenerse refrigerados, lo cual es prácticamente imposible en países con escasos recursos.

-Se necesita administrar el jarabe con cucharillas o jeringuillas lo cual resulta a veces complicado y engorroso. Otro factor a tener en cuenta si se administra un jarabe, es el sabor, ya que si tiene mal sabor el niño acaba escupiendo la medicación, fallando así la adherencia y favoreciendo la selección de resistencias¹⁶⁰.

Por lo anteriormente expuesto a veces se trata a los niños con partes proporcionales de una tableta de adulto, que son fraccionadas y/o mezcladas con la comida o disueltos, pudiendo perder sus propiedades o llevar a una dosificación errónea.

Cuando analizamos la información que aparece en las páginas web de las agencias reguladoras o en las FT de algunos fármacos, encontramos información poco clara y evidencia de los pocos datos que existen en niños. En el Anexo 4 se exponen algunos ejemplos:

A). En la carta de aprobación de NFV se dice que los datos de dosificación pediátrica no están basados en estudios bien controlados en niños. Además dice que en la solicitud se aportaron datos que probaban que el curso de la enfermedad y efectos de la droga eran similares en adultos y niños, cuando sabido es, que la enfermedad en los primeros años de vida es muy diferente y no extrapolable de los adultos^{1,4,5}. Posteriormente cuando se hicieron estudios de farmacocinética en niños se vio que se estaba infradosificando¹⁶¹. Terminan la carta diciendo que los estudios en niños no necesitan ser fomentados por el potencial poco uso en niños. El NFV revolucionó la TARGA y fue crucial en la mejora de los niños de nuestra cohorte.

B). Se reporta a la EMA un caso fatal por uso de LPV/r y otros 2 casos de dosificación errónea por su uso *off label* debido a insuficientes datos de prescripción. Reconocen el error y concluyen que se necesita un etiquetado más claro.

C). Años tras la aprobación de ABC se añade la información de que se pueden machacar las pastillas sin que se pierdan sus propiedades. Esta información idealmente debería de estar disponible desde el inicio de su aprobación ya que para los niños y adultos incapaces de tragar al machacar las pastillas no se sabe si se está dando la dosis exacta y con las propiedades adecuadas y por tanto puede influir en la adherencia^{156,157,160}.

D). En la presentación de algunos fármacos en la página web de la EMA, se resumen las indicaciones pero no se especifica la edad a partir de la cual se indica.

Antecedentes y estado actual de la legislación y la investigación pediátrica

Según la EMA en el año 2000 menos del 50% de los medicamentos pediátricos prescritos en la Unión Europea (UE) habían sido adecuadamente estudiados en niños, en unidades neonatales el 90%, en hospitalización pediátrica el 45% y en medicina primaria el 10-20% de las prescripciones fueron fuera de FT. Muchos productos, no tienen formulaciones pediátricas específicas, lo que plantea tanto dificultades prácticas como interferencias en el proceso de absorción y, secundariamente, en la distribución y metabolización de los fármacos. El resultado es la exposición de la población pediátrica a situaciones de riesgo y a efectos adversos importantes, incluso inadvertidos¹⁶²⁻¹⁶⁴. La situación descrita no se podía permitir por más tiempo por lo se pusieron en marcha grupos de trabajo y se comenzó a desarrollar una nueva legislación pediátrica.

1. *Estado de los fármacos para uso en pediatría: definiciones.*

Según la legislación, los medicamentos aprobados sin reservas para niños en España deben tener reseñada la indicación pediátrica específica, el rango de edad, la dosis ajustada (por peso o SC) y formulación pediátrica detallada en FT¹⁶⁵. Pero no siempre la FT está disponible y con frecuencia es incompleta: aparecen indicaciones sin especificar dosis para peso o SC, con referencia sólo para niños mayores o sin formulación pediátrica específica. Es por ello que podemos diferenciar cuatro grandes categorías en función de las condiciones o no de autorización de los fármacos, y que pueden implicar distintos trámites de orden administrativo para su disponibilidad y uso¹⁶³:

1.-Fármacos autorizados para una indicación pediátrica: medicamentos cuya administración a toda o parte de la población pediátrica se ha autorizado y su indicación autorizada se especifica con precisión en el resumen de las características del producto. Se corresponde con medicamentos estudiados en ensayos pediátricos controlados donde se ha evaluado su farmacocinética, eficacia y seguridad en distintos grupos etarios.

2.-Fármacos utilizados fuera de las condiciones de autorización establecidas en la FT o fármacos off label: uso clínico de medicamentos en condiciones distintas a las recogidas en FT, pero con suficiente aval científico, eficacia y seguridad claramente contrastadas en este uso.

- 2.1.-Medicamentos aprobados en niños con diferente dosis o intervalos de lo recomendado.
- 2.2.- Medicamentos aprobados en niños con indicación clínica diferente de la autorizada.
- 2.3.-Medicamentos aprobados en niños con edad o peso distintos de la indicación utilizada.
- 2.4.- Medicamentos aprobados para administrar por vía diferente de la autorizada en FT.

3.- Fármacos de uso compasivo: utilización de un medicamento antes de su autorización en España en niños que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El

medicamento deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización, tener evidencia de su eficacia, o bien estar siendo sometido a ensayos clínicos.

4.-Fármacos para uso pediátrico no autorizados en España suministrados por Medicamentos Extranjeros (ME): fármacos necesarios para una enfermedad, no comercializados en España y sin especialidad farmacéutica con igual composición, forma farmacéutica o dosificación. Para obtenerlo, se rellenan impresos oficiales justificando la necesidad para el paciente y se dispensa por ME del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad o a través de los servicios correspondientes de las comunidades autónomas. En niños hospitalizados el trámite se realiza por farmacia hospitalaria. Es necesario adjuntar una receta para su dispensación.

A las categorías previas descritas en el Reglamento de medicamentos pediátricos y en el Real Decreto 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales podemos añadir otras situaciones que también encontramos en la práctica habitual:

5.- Fármacos sin FT: aquellos con información en guías farmacológica o de práctica clínica con enorme experiencia y difusión entre la comunidad científica, sin FT disponible en organismos oficiales. Éstos pueden coincidir con los *off label*.

6.-Medicamentos que han modificado la forma farmacéutica, para poder administrarlos al niño: “Fórmulas Magistrales”: para un paciente individualizado, preparadas por farmacéutico, para cumplimentar una prescripción facultativa detallada de las sustancias que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario.

7.- Medicamentos sin ninguna información para niños en FT.

8.- Medicamentos aprobados en adultos, pero contraindicados explícitamente en niños.

2. El desarrollo de una legislación pediátrica⁶.

En 1994 EEUU puso en práctica la ley de etiquetado pediátrico "*Pediatric Labeling Rule*" la cual abrió el camino a una legislación para la fabricación de fármacos para niños. La primera iniciativa legislativa crucial fue por parte de "*The Food and Drug Administration (FDA)*" en 1997, que propuso una iniciativa a las compañías farmacéuticas para el estudio de fármacos en niños. La FDA definiría los medicamentos para los cuales eran necesarios estudios en niños y entregaría a los patrocinadores una solicitud pediátrica por escrito "*Paediatric Written Request (PWR)*". Si la compañía farmacéutica presentaba estudios respondiendo a esta demanda, se les eran concedidos seis meses adicionales de exclusividad de patente.

En diciembre de 2003 el decreto de equidad en la investigación pediátrica "*Pediatric Research Equity Act (PREA)*" fue promulgado, incluyendo así en la legislación la mayoría de lo expuesto en la normativa pediátrica "*Pediatric Rule*". Estas medidas cruciales llevadas a cabo en EEUU a finales de los años 90 y principios del 2000 fueron enmendadas y reprobadas en 2007 como la Ley de equidad en

investigación pediátrica de 2007 y la ley de mejores productos farmacéuticos para niños de 2007 “*Pediatric Research Equity Act of 2007 and Best Pharmaceuticals for Children Act of 2007*”. Ambas leyes están destinadas a incentivar la investigación en pediatría y el desarrollo de medicamentos para niños.

a) *La nueva legislación pediátrica Europea*

La EMA (Agencia Europea del Medicamento), es un cuerpo descentralizado de la Unión Europea, con sede en Londres, cuya principal responsabilidad es la protección y promoción de la salud Humana y Animal, a través de evaluación y supervisión de los medicamentos de uso humano y animal. Es la entidad que desarrollará la nueva regulación en fármacos no aprobados (FNA). Con la entrada en vigor el 26 de enero de 2007 del nuevo Reglamento Europeo (EC) N° 1901/2006 de medicamentos para uso pediátrico se asegura que se regulará el desarrollo y la autorización de fármacos de uso pediátrico (niños y adolescentes de 0-17 años)¹⁶⁶, incentivando la investigación pediátrica y proporcionando una nueva estructura para la evaluación de la eficacia y seguridad de los medicamentos en niños. La legislación europea llevó a cambios en el campo del desarrollo pediátrico, ya que el desarrollo de fármacos para niños se convertiría en obligatorio para todos los nuevos fármacos en desarrollo, a no ser que se dictaminara lo contrario.

Si se cree que un nuevo medicamento reporta beneficio en pediatría las compañías farmacéuticas se verán obligadas a presentar un “*Plan de Investigación Pediátrico*” (PIP)⁸. Esta nueva regulación hace del desarrollo en pediatría, una obligación en la Unión Europea, con los siguientes puntos clave:

- Creación de un Comité Pediátrico Europeo “European Paediatric Committee (PDCO)” que sustituye al Grupo experto pediátrico. Se compone de expertos en desarrollo de productos médicos y es el director ejecutivo de la EMA quien debe asegurar que la composición final de la PDCO cubre todas las disciplinas¹⁶⁷

- Propuesta del PIP en una fase precoz del desarrollo del nuevo compuesto.

- Obtener datos pediátricos, que serán obligatorios para nuevos fármacos y para los que aún tienen la patente.

- El PIP debe incluir aspectos clínicos y paraclínicos incluyendo dosis y formas de presentación acorde a la edad. La EMA ha elaborado un documento donde recoge la adecuación de las formas de presentación, volúmenes, sabor y textura adecuadas a cada grupo de edad¹⁵⁸.

- Esta nueva regulación, no debe retrasar su aprobación en adultos. En ciertas circunstancias no será necesario un estudio en niños, o en niños por debajo de cierta edad, si se opina que no será un fármaco de beneficio pediátrico, por lo que quedaría exento del desarrollo del PIP.

El 19 de mayo de 2011 la EMA publica un borrador titulado “Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use” una guía para el desarrollo de productos farmacéuticos de uso pediátricos que recoge todos los aspectos que se espera de un producto farmacéutico en pediatría

y añade que las compañías farmacéuticas deben reevaluar los productos que tienen en el mercado y ver que cumplen lo establecido por las guías en un periodo de 5 años desde su entrada en vigor.

b) Hacia un plan de desarrollo pediátrico global

Otro reto aún mayor sería asegurar el desarrollo global en pediatría, trabajando de manera conjunta tanto EEUU como la Unión Europea (y otros países que están siguiendo esta línea). Lo ideal sería llevar a cabo estudios comunes, para evitar la duplicidad de estudios de manera innecesaria, y así no exponer a niños a riesgos excesivos. En junio 2007 la FDA, la Comisión Europea y la EMA, han acordado ampliar sus actividades en cooperación actuales en varias áreas importantes, incluyendo la pediatría.

Hay diferentes grupos de trabajo que velan para que estos planes se cumplan y lo hagan con garantías de que no se estén vulnerando los derechos de los niños.

El grupo *ad hoc* para el desarrollo y la implementación de guías para la Directiva 2001/20/EC relativa a la buena práctica en los ensayos clínicos en productos médicos para uso humano ha creado un documento llamado “Consideraciones éticas en ensayos clínicos de productos médicos en población pediátrica”¹⁶⁸.

El Grupo de Trabajo para el desarrollo de fármacos en niños en Europa se conoce como TEDDY (Task-force in Europe for Drug Development for the Young), es una red de Excelencia, financiada dentro del sexto Programa Marco de la Unión Europea, para la investigación y el desarrollo tecnológico. El proyecto comenzó en Junio de 2005. El objetivo global de TEDDY es promover la disponibilidad en cuanto a seguridad y a eficacia de las medicinas para niños en Europa, integrando la experiencia existente con la buena práctica. TEDDY tiene un objetivo principal, incrementar la vigilancia en Europa, contribuyendo al debate en ética y en aspectos legales, así como en las posibles actuaciones, para garantizar la mejor protección de los menores incluidos en la investigación clínica.

Algunas Sociedades científicas de reconocido prestigio como ESPID (Sociedad Europea de Infectología Pediátrica) tienen un programa bien establecido de formación. Se ha creado en Europa la primera “plataforma en Investigación Europea en Enfermedades Infecciosas Pediátricas” (PENTi), la cual pretende desarrollarse dentro del marco de Instituciones y Redes bien establecidas: PENTA, TEDDY y ESPID y comenzar sus propuestas dentro de la UE (Unión Europea). Dicha plataforma propondrá los fármacos antiinfecciosos que cree “urgente” estudiar en niños.

El éxito de redes pediátricas de investigación bien establecidas tales como PENTA, se ha basado en la inclusión de investigadores clínicos claves y Centros de experiencia en cada país, desarrollando ensayos en fase I y II en niños, idealmente ligado a estudios en adultos en fase III. PENTA ha desarrollado una enorme red de formación pediátrica en VIH incluyendo la investigación y desarrollo de ensayos clínicos en países en vías de desarrollo en Asia, África, Latinoamérica y en países de Europa del Este.

Ensayos clínicos en antirretrovirales en pediatría.

Con objeto de dar respuesta a los enormes interrogantes específicos planteados en VIH en pediatría, existen dos grupos multicéntricos de ensayos clínicos en países occidentales. El PACTG (*Pediatric AIDS Clinical Trials Group*) en EE.UU. que constituye la rama pediátrica de los ACTG, iniciados a finales de los años 80, y la red PENTA establecida en 1991, inicialmente en Europa occidental y actualmente con extensión a Europa oriental, Sudamérica, Tailandia y África.

A continuación se describen los ensayos PENTA de mayor relevancia¹⁶⁹.

-*PENTA 1*: Entre 1992 y 1995 192 niños fueron aleatorizados para evaluar el beneficio de comenzar tratamiento con AZT en pacientes asintomáticos o con síntomas leves¹⁷⁰.

-*PENTA 3*: Se diseñó para evaluar la toxicidad y tolerabilidad de ZDV + ddC comparado con ZDV en monoterapia. Tras conocerse los resultados del EC Delta en adultos mostrando beneficio, todos los niños cambiaron a ZDV+ ddC.

-*PENTA 4*: 162 niños con infección por el VIH estables en tratamiento con ZDV, ZDV + ddI o ddC o ddI fueron aleatorizados para añadir 3TC o placebo al tratamiento, que demostró ser seguro y bien tolerado.

-*PENTA 5*: 128 niños fueron incluidos en un EC randomizado para evaluar el efecto de la combinación de ITIAN (3TC+ABC, 3TC+ZDV, ABC+ZDV) y la tolerancia al añadir NFV. Uno de los subestudios llevado a cabo evaluó la farmacocinética en 32 niños que tomaban NFV. Se vio que niveles valle del fármaco ≥ 0.8 mg/L se correlacionaba con mayor supresión viral¹⁷¹. Otro subestudio que evaluaba adherencia pone de manifiesto que el NFV era el medicamento más difícil de tomar y los niños que omitieron una o más dosis en los 7 días previos tenían 2.5 veces menor probabilidad de conseguir CV suprimida. Otro subestudio demuestra que regímenes que contiene ABC eran más efectivos que aquellos que contienen ZDV/3TC^{172,173}.

-*PENTA 7*: 20 niños fueron incluidos en un estudio abierto para evaluar la toxicidad, tolerabilidad y actividad antiviral de d4T+ddI+NFV en niños con infección por el VIH menores de 3 meses de edad. Tras los estudios de farmacocinética en estos niños la dosis de NFV en los niños más pequeños se incrementó a 150mg/kg/día^{174,175}.

-*PERA (PENTA 8)*: Este estudio evalúa la utilidad de los tests de resistencia en el manejo clínico de los pacientes. Se observó un cambio en el patrón de las prescripciones de ITIAN, poca evidencia de beneficio virológico o inmunológico y sin la opinión de expertos poco beneficio¹⁷⁶.

-*PENPACT 1 (PENTA 9/PACTG 390)*: Fue un estudio que comparó comenzar TARGA con 2 ITIAN + 1 IP o con 2 ITIAN + 1 ITINN y cuándo cambiar a segunda línea de tratamiento con CV de 1000 o de 30000. Se aleatorizaron 263 niños y los resultados principales encontraron que no había diferencia en la respuesta comenzado con un IP o un ITINN o cambiando a segunda línea con CV de 1000 o 30000¹⁷⁷.

-*PENTA 13*: 24 niños con edades comprendidas entre 2 y 13 años fueron incluidos en un estudio que comparaba la farmacocinética de 3TC + ABC tomado dos veces al día versus una vez al día, donde no se encontraron diferencias siendo la pauta de una vez al día más aceptada^{178,179}.

-*PENTA 15*: Fue un estudio para ver la farmacocinética y aceptabilidad de ABC o ABC con 3TC una vez al día en niños de 3 meses a <36 meses, no encontrando diferencias respecto a la pauta dos veces al día⁶⁶.

-*PENTA 11*(*actualmente en seguimiento*): Este estudio intenta determinar si hay desventajas en interrupción estructurada del tratamiento, no encontrando diferencias en los CD4 ni en porcentaje de pacientes con CV suprimida a los 2 años¹⁸⁰.

-BREATHER (PENTA 16): actualmente en fase de reclutamiento, estudiará si la pauta de tratamiento en ciclos cortos de 5 días y descansar dos, no es inferior a las pautas convencionales.

La inclusión de niños en PENTA ha permitido tener acceso a algunos ARV antes de estar disponibles en nuestro país, como sucedió con 3TC o el DRV, por ejemplo.

Es también importante el desarrollo de cohortes de niños infectados o expuestos a ARV, en las que se pretende abordar otras cuestiones diferentes o complementarias a las pretendidas en los EC. En este sentido, en Europa el “*Estudio Colaborativo Europeo*” está desarrollando una gran labor en la última década, recopilando información de un gran número de pacientes. En nuestro país existen dos cohortes pediátricas con la colaboración de *FIPSE* (Fundación para la Investigación y la prevención del sida en España). Estas cohortes permiten conocer mejor diferentes aspectos, como la historia natural de la enfermedad, el impacto del tratamiento, los efectos adversos asociados al tratamiento y la evolución futura de la infección VIH pediátrica. Existe un proyecto de colaboración de cohortes europeas llamado *COHERE* (Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe) cuyo objetivo es la investigación epidemiológica sobre el pronóstico y evolución de sujetos infectados por VIH, incluyendo adultos, mujeres embarazadas y niños.

En los países en desarrollo la situación es muy diferente a la del mundo occidental. Es fundamental que se extiendan los programas de tratamiento, utilizando los tratamientos más eficaces pero teniendo siempre en cuenta su simplicidad y bajo coste. Varias iniciativas nacionales e internacionales colaboran en distintos programas existentes, a través de la OMS o bien directamente, facilitando la utilización de ARV genéricos, en ocasiones en pautas fijas, y más baratos. Entre estas iniciativas, el proyecto *ESTHER* (Red de solidaridad hospitalaria contra el sida) es una colaboración de algunos países europeos para favorecer en los países en desarrollo la formación técnica en el cuidado del paciente con VIH/SIDA y el apoyo en el suministro de equipamiento de material de laboratorio para el diagnóstico de la infección. Toda colaboración y apoyo es fundamental para tratar de frenar la pandemia que afecta de manera tan devastadora a algunos de los países más pobres del mundo, y lograr el objetivo de tratar a todos los niños que lo necesiten, con fármacos que se conozcan seguros y eficaces.

VIH y mutaciones

El VIH está sometido a una alta tasa de replicación en individuos no tratados. Esto lleva a la selección, de virus mutados por errores de transcripción del genoma viral. A pesar de que la mayoría de las mutaciones hacen al virus inviable, algunas le confieren resistencia a drogas¹⁸¹.

Hay ARV que sólo precisan de una mutación para desarrollar alto nivel de resistencia, por lo que se desarrollará rápidamente dicha resistencia cuando sean utilizadas en monoterapia. Esto es así porque estos virus mutados ya existen a título muy bajo en sangre, pero aumentan su replicación en presencia de la droga frente a la cual son resistentes. Es improbable que por azar existan virus con múltiples mutaciones, y esto es uno de los motivos por los que la triple terapia es tan efectiva, ya que la mayoría de los virus serán susceptibles a alguno de los 3 fármacos.

Las resistencias son el principal problema en el tratamiento del VIH haciendo necesaria e imprescindible la investigación de nuevas drogas y dianas terapéuticas para mantener controlada la infección en individuos con multirresistencia. El conocimiento del desarrollo de las resistencias es primordial por lo que la Universidad de Stanford ha desarrollado una base de datos donde se almacena, analiza y se pone a disposición de la comunidad científica dicha información¹⁸²⁻¹⁸⁴.

1. *Mecanismos de resistencia*

a) *ITIAN*^{184,185}

Hay diferentes tipos de patrones de resistencia observados, que no son excluyentes (Figura 3)

-TAMS: Promueven la excisión de la cadena terminal del ITIAN. Mutaciones típicamente asociados a análogos de la timidina, que incluyen M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F (alto nivel de resistencia a AZT y d4T) y K219Q/E. El número de estas mutaciones generalmente refleja la duración de terapia con replicación viral activa. Es importante el número y naturaleza de la o las mutaciones presentes para predecir la respuesta al tratamiento. ABC, TDF y ddI conservan actividad frente al virus con 1 ó 2 de estas mutaciones, pero su actividad se ve reducida con más de 3-4 mutaciones. Los patrones de resistencia de d4T y AZT son similares.

-Mutaciones diferenciales: Inhiben la incorporación de ITIAN

-M184V: es una mutación muy frecuente que confiere alto nivel de resistencia a 3TC y FTC. La presencia de la mutación no contraindica estos fármacos ya que aumenta la susceptibilidad a TDF, AZT y d4T, disminuyendo la capacidad replicativa. Hay autores que dicen que es una mutación beneficiosa sobretodo en niños con pocas opciones de tratamiento.

-K65R y L74V: estas mutaciones son excluyentes entre sí. Confieren alta resistencia a TDF (K65R), ABC (ambas) y ddI (ambas). Estas mutaciones no suelen surgir cuando se incluye AZT en el tratamiento y casi nunca se ven en virus que ya tienen las mutaciones TAMS

-Y115F: confiere alto nivel de resistencia a ABC.

-Complejos de resistencia a múltiples fármacos: T69ins es la inserción de 2 aminoácidos en posición 69, que casi siempre ocurre cuando hay múltiples TAMS y que confiere alto nivel de resistencia a ABC, ddI, TDF, d4T y AZT. El complejo de resistencia Q151M confiere alto nivel de resistencia a todas las drogas excepto al TDF y 3TC/FTC. Estas mutaciones están asociadas a terapias prolongadas con análogos de nucleósidos y niños tratados con mono o biterapia.

-Otras mutaciones seleccionadas por ITIAN: K65N y K70E/G (similar pero efecto más débil que K65R), L74I (ddI/ABC sin aumento de susceptibilidad a AZT/TDF), V57T/MAS (ddI, d4T), T69D (ddI), E40F, E44DA, D67GE, T69SAING, K70NQT, V118I, H208Y, D218E, L228HR, N348I. Delecciones entre los codones 67 a 70 efectos similares pero más débiles que T69ins (ocurre con TAMs or Q151M). T215SCDEIV evoluciona desde T215YF en ausencia de ITIANs.

Figura 3. Resistencia a fármacos del grupo ITIAN

	Mutaciones diferenciales				TAMS (Mutaciones análogos-timidina)					MDR (multi-resistencia)		
	184	65	74	115	41	67	70	210	215	219	69	151
Cons	M	K	L	Y	M	D	K	L	T	K	T	Q
3TC	<u>VI</u>	R									Ins	M
FTC	<u>VI</u>	R									Ins	M
ABC	VI	<u>R</u>	<u>Y</u>	E	L			W	YF		<u>Ins</u>	<u>M</u>
ddI	VI	<u>R</u>	<u>Y</u>		L			W	YF		<u>Ins</u>	<u>M</u>
TDF	***	<u>R</u>	*	F	L		R	W	YF		<u>Ins</u>	M
d4T	***	R			L	N	R	W	<u>YF</u>	QE	<u>Ins</u>	<u>M</u>
ZDV	***	***	*		L	N	R	W	<u>YF</u>	QE	<u>Ins</u>	<u>M</u>

En negrita y subrayado: Nivel alto de resistencia fenotípica o clínica. En negrita: nivel moderado de resistencia fenotípica o clínica. El resto: nivel bajo de resistencia cruzada.

b) ITINN^{184,185}

A diferencia de los ITIAN, las resistencias a los no análogos son sencillas ya que estos fármacos se unen a sitios activos muy bien definidos de la enzima, lejos de donde lo hacen los análogos. De ahí que las mutaciones que confieren resistencia a un ARV van a comprometer a los demás. En ausencia de la droga estas mutaciones tienden a desaparecer, aunque con técnicas muy sensibles se siguen detectando una minoría de cepas resistentes. (Figura 4).

-Mutaciones principales: L100I confiere alto nivel de resistencia a EFV, K101P a todos los del grupo, K101E a NVP, K103N/S y V106M/A a NVP y EFV, Y181C sólo a NVP, E138K a RPV, Y181I/V a NVP, ETV y RPV, Y188L a NVP, EFV y RPV y Y188H/C a NVP, G190S/E a NPV/EFV y G190A a NVP y M230L a todos los fármacos de la familia.

-Otras mutaciones:

No polimórficas, normalmente accesorias: V179F (NVP, ETR), P225H (EFV), F227L (NVP), E138QG (ETR, RPV), K238TN (EFV, NVP), Y318F (NVP), N348I (NVP).

No polimórficas, raras: K101HN, K103HT, G190QTCV, F227C.

Polimórficas accesorias: V90I, A98G, V108I, E138A, V179DE, H221Y.

Figura 4. Resistencia a fármacos del grupo ITIINN

	100	101	103	106	138	181	188	190	230
Cons	L	K	K	V	E	Y	Y	G	M
NVP	I	<u>EP</u>	<u>NS</u>	<u>AM</u>		<u>CIV</u>	<u>LHC</u>	<u>ASE</u>	<u>L</u>
EFV	I	<u>EP</u>	<u>NS</u>	<u>AM</u>		C	<u>LHC</u>	<u>ASE</u>	<u>L</u>
ETR	I	<u>EP</u>			K	<u>CIV</u>	L	ASE	<u>L</u>
RPV	I	<u>EP</u>			<u>K</u>	<u>CIV</u>	<u>L</u>	ASE	<u>L</u>

En negrita y subrayado: Nivel alto de resistencia fenotípica o clínica. Probablemente contraindicado En negrita: nivel moderado de resistencia fenotípica o clínica. El resto: Contribuye a resistencia

c) *Inhibidores de la proteasa*^{184,185}

El empleo de IP no potenciados como NFV, SQV e IDV condujo a la emergencia de resistencias específicas a estos ARV, sin resistencia cruzada. La resistencia a NFV tiene dos patrones mutuamente excluyentes D30N y L90M. Los virus con la mutación son sensibles a otros IP in vitro. La experiencia clínica ha llevado a descartar esta afirmación, ya que parece que el acumulo de mutaciones en relación al uso de un IP específico, tiende a conferir resistencia cruzada a otros IP siendo el grado en que cada mutación específica afecta a cada fármaco, variable. Estudios recientes ya no hablan de mutaciones específicas sino que identifican el *número total de mutaciones* como clave para determinar resistencia cruzada. Las mutaciones pueden ser clasificadas como **mayores o menores**. Las mutaciones *mayores* reducen la actividad de una o más drogas alterando la capacidad del IP a unirse al sitio activo del enzima. Mientras que las mutaciones *menores*, por si solas no influyen mucho en la resistencia pero juegan un papel facilitando que las mutaciones mayores ejerzan su influencia. Por ejemplo, algunas mutaciones mayores llevan a un virus “débil” haciendo difícil la replicación, incluso en presencia del medicamento que ejerce la presión. Segundas mutaciones que emergen entonces le devuelven la virulencia, estas son llamadas mutaciones compensatorias. (Figura 5)

-Mutaciones principales: D30N (NFV), V32I (FPV/r), M46I/L (NFV), I47VA (FPV/r, 147A (LPV/r), G48V/M (NFV(SQV/r), I50L (ATV/r), 150V (FPV/r), I54LM (FPV/r), L76V (FPV/r), V82A/T/F/S (IDV), V82L/T (TPV/r), I84V(ATV/r, FPV/r, IDV/r, NFV, SQV/r), N88DS (NFV), N88S (ATV/r), L90M (NFV).

-Otras mutaciones:

Mutaciones accesorias comunes: L10IVF, V11I, K20TVI, L23I, L24IF, L33F, K43T, F53L, Q58E, A71VTIL, G73STCA, T74PS, N83D, L89V.

Mutaciones no polimórficas IP seleccionadas adicionales: L10RY, V11L, M46V, G48ASTLQ, F53Y, I54S, V82MC, I84AC, N88TG, V89T, A22V, E34Q, E35G, K55RN, I66FVL, C67FL, V75I, P79ASD, I85V, T91S, Q92K, C95F.

Mutaciones compensatorias altamente polimorfas: K20R, M36I, L63P, V77I, I93L.

Mutaciones de hipersusceptibilidad: I50L aumenta la susceptibilidad a todos los IP excepto a ATV. I50V y I54L a TPV. L76V a ATV, SQV, y TPV. N88S a FPV.

Figura 5. Mutaciones mayores a IP que confieren resistencia

Cons	30 D	32 V	46 M	47 I	48 G	50 I	54 I	76 L	82 V	84 I	88 N	90 L
ATVr		I	IL	V	VM	<u>L</u>	VTAM		ATFS	<u>V</u>	<u>S</u>	M
DRVr		I		VA		V	LM	V	F	V		
FPVr		I	IL	<u>VA</u>		<u>V</u>	VTALM	<u>V</u>	ATFS	<u>V</u>		M
IDVr		I	IL	VA			VTA	V	<u>ATFS</u>	<u>V</u>	S	M
LPVr		I	IL	<u>VA</u>	VM	V	VTALM	V	ATFS	V		M
NFV	<u>N</u>		<u>IL</u>	VA	<u>VM</u>		VTALM		ATFS	<u>V</u>	<u>DS</u>	<u>M</u>
SQVr					<u>VM</u>		VTAM		AT	<u>V</u>	S	M
TPVr		I	IL	VA			VTAM		<u>LT</u>	V		

En negrita y subrayado: resistencia significativa fenotípica o clínica. Probablemente contraindicado En negrita: Contribuye significativamente a resistencia. El resto: primarias accesorias.

d) Inhibidores de fusión¹⁸⁴

Las mutaciones que confieren resistencia al T-20 (ENF) están situadas en la proteína gp 41 del virus. Las mutaciones que confieren mayor descenso en la susceptibilidad son: G36D/E/V, V38E/A, Q40H, N42T, N43D (Figura 6). Mutaciones simples con accesorias entre 36-45 como L44M y L45M con frecuencia lleva a >100 veces descenso en la susceptibilidad y pérdida clínica de respuesta. Algunas mutaciones accesorias en HR2 como N126K, N137K y S138A mejora las aptitudes de los virus con las demás mutaciones.

Figura 6. Mutaciones mayores a ENF que confieren resistencia.

	36	37	38	40	42	43
Cons	G	I	V	Q	N	N
ENF	<u>DEVS</u>	T	<u>EAMG</u>	<u>H</u>	<u>I</u>	<u>DKS</u>

En negrita y subrayado: > 10 veces menos susceptibilidad. **En negrita:** 5-10 veces menos susceptibilidad.

e) *Inhibidores de la integrasa*¹⁸⁴

La barrera genética para la resistencia es baja por lo que se debe utilizar con otras drogas para limitar la emergencia de resistencias. (Figura 7).

-Las principales mutaciones que confieren resistencia son T66I a EVG, Y143R a RAL, Q148H/R/H y N155H a RAL y EVG.

-Efectos fenotípicos de los mutantes simples y dobles más comunes: Q148RK, N155H y Y143R disminuye la susceptibilidad a RAL >10-20 veces. Q148HR+G140SA, N155H+E92Q y Y143RC+T97A la susceptibilidad a RAL >100 veces.

Figura 7. Mutaciones mayores a inhibidores de la integrasa que confieren resistencia.

	66	92	143	147	148	155
Cons	T	E	Y	S	Q	N
RAL	A	Q	<u>RCH</u>	G	<u>HRK</u>	<u>H</u>
EVG	<u>IAK</u>	Q		<u>G</u>	<u>HRK</u>	<u>H</u>
DTG		Q			<u>HRK</u>	

En negrita y subrayado: > 10 veces menos susceptibilidad, probablemente contraindicado. **En negrita:** Contribuye significativamente a resistencia fenotípica y clínica. El resto <5-10 veces menos susceptibilidad.

f) *Antagonistas del CCR5*¹⁸⁴

El MVC no es activo frente a virus que utilizan X4 como co-receptor. Las resistencias pueden aparecer mediante dos mecanismos. El primero por la emergencia de cepas X4 preexistentes y en segundo lugar por mutaciones en los receptores CCR5.

Al inicio de la infección >80% de los pacientes tienen virus que usa exclusivamente el co-receptor CCR5. Aproximadamente un 50% de los pacientes terminan desarrollando virus que utilizan el co-receptor CXCRX. La emergencia de tropismo X4 ocurre en fases más avanzadas y en ausencia de TAR se acompaña de un descenso de los CD4. Cuando emergen los virus con tropismo X4 co circulan con los R5 complicando su detección. Los determinantes genéticos de tropismo, aunque no exclusivamente, se encuentran en el asa V3 de la gp120.

2. Subtipos de virus y patrones de resistencia

El VIH-1 está dividido en múltiples subclases, que pueden agruparse en función de las diferencias genéticas. Los subtipos no-B del VIH-1 infectan a más del 90% de los sujetos infectados por VIH-1 procedentes de África subsahariana que residen en nuestro país^{185,186} y se estima que más del 10-15% de las nuevas infecciones por VIH-1 en Europa y 5% en EE.UU están causadas por subtipos no-B¹⁸⁷. Prácticamente toda la investigación en resistencias se ha llevado a cabo en el subtipo B, que representa el más frecuente en las personas con infección por el VIH en Norte América y es allí donde principalmente se diseñan los fármacos frente al VIH, las técnicas de cuantificación de la viremia y de diagnóstico. Esto tiene implicaciones en cuanto a los algoritmos de los tests de resistencia ya que se ha visto que algunas de las mutaciones clasificadas como menores en los IP en el subtipo B son ya preexistentes en otros subtipos. No queda claro si esto compromete la eficacia de fármacos específicos frente a estos virus, pero hasta la fecha esto no parece ocurrir.

Se han caracterizado los subtipos de VIH-1 y la prevalencia de resistencia a ARV en niños pretratados y naive en la cohorte de Madrid, viendo que un 10% estaban infectados por subtipos no-B y un 26,5 y 66% de los niños naive y pretratados respectivamente, estaban infectados por virus resistentes. Esto sugiere que la prevalencia de resistencias transmitidas podrían ser mayores en niños que en adultos en España¹⁸⁸, poniendo de manifiesto que el aumento en la prevalencia de resistencias y la importancia de monitorizarlas es crucial para ofrecer un tratamiento óptimo a los niños que han estado expuestos a ARV durante años¹⁸⁹.

El problema de las resistencias es muy importante en pediatría ya que al ser la mayoría de niños infectados por transmisión vertical y tener actualmente una esperanza de vida mucho mayor, son pacientes que han sido sometidos a muchos años de TAR con diferentes regímenes de tratamiento y con la consecuente selección de resistencias. Los adolescentes son un grupo especial, son los más multitratados por los años de evolución que llevan y además entran en una edad difícil de sentimiento de culpa, estigmatización y negación de la enfermedad por lo que abandonan o hacen mal el tratamiento favoreciendo la aparición de resistencias¹⁹⁰.

Algunas de las nuevas drogas que aparecen no han sido estudiadas suficientemente en niños y por lo tanto no están indicados en ellos, viéndose reducido el arsenal terapéutico en pacientes multirresistentes, comprometiendo así, el control de la infección y por tanto la vida del paciente y siendo necesario recurrir con frecuencia a solicitudes de medicación compasiva o haciendo un uso *off label* para el empleo de ARV, con el consiguiente riesgo de dosificación subóptima.

El uso de fármacos *off label* en niños es una práctica muy común lo cual ha planteado el reconocimiento del problema como una situación poco ética, ya que se está tratando a los niños con fármacos que no han sido adecuadamente estudiados en ellos¹⁷².

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La aprobación de los ARV en niños ocurre con desfase en el tiempo respecto a su aprobación en adultos. Con frecuencia las dosis de ARV para la edad pediátrica se han obtenido a partir de estudios en adultos o no se han estudiado en ciertos rangos de edad⁷. En general ocurre que cuanto más pequeño es el niño menos estudios existen de seguridad y eficacia siendo precisamente los más pequeños, menores de 12 meses de vida, en los que la infección tiene un comportamiento más agresivo^{4,15}.

Los pediatras se han encontrado con el problema de que los fármacos que necesitaban prescribir no tenían aprobación en niños y por tanto no existía una dosis establecida para cada rango de edad. Debido a que no había otras opciones terapéuticas, se han visto obligados a prescribir estos fármacos mediante uso compasivo o fuera de FT, extrapolando la dosis de adultos o de niños más mayores^{162,164}.

Debido a los cambios en el metabolismo de los fármacos durante el crecimiento existe el riesgo de que las concentraciones alcanzadas sean subóptimas ya que la concentraciones plasmáticas de los fármacos son impredecibles a partir de las dosis administradas^{7,191}, lo cual implicaría supresión viral incompleta con el consecuente desarrollo de resistencias. Por el contrario, también existe el riesgo de sobredosificar a estos niños con el riesgo de que aparezcan mayor número de ES.

El hecho de prescribir un fármaco en un niño de corta edad cuando estaba pensado para niños de mayor edad hace que muchas veces la forma de presentación no sea la idónea por lo que con frecuencia, cuando no se dispone de solución oral, se han tenido que machacar comprimidos sin tener claro si esto pudiera influir en la eficacia del medicamento y haciendo engorrosa y poco precisa su administración.

Los pediatras que han trabajado durante más de 25 años con los niños con infección VIH de la Comunidad de Madrid han afrontado todos estos problemas y gracias al uso de medicamentos no aprobados en niños han salvado la vida de estos pequeños haciendo que muchos ya hayan transicionado a unidades de adultos con su enfermedad bajo control.

Se realizó un primer estudio trasversal en diciembre de 2008 para ver cuántos niños habían tomado FNA con la aprobación vigente en ese momento por la EMA. Se encontró que el 21% de los niños de la cohorte de Madrid habían tomado FNA y los resultados se presentaron en “17th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID 2009)” bajo el título *off label* antiretrovirals in pediatrics: use in a cohort of HIV-infected children”. A la vista de los resultados se decide realizar el presente trabajo con el fin de analizar de manera retrospectiva cuál ha sido el uso de FNA, teniendo en cuenta la aprobación en el momento de la prescripción, en niños en la cohorte de Madrid y cuáles han sido las consecuencias de dicho uso.

III. OBJETIVOS

Objetivo principal

Determinar las características del uso de fármacos no aprobados analizando los motivos de inicio y de suspensión así como los efectos secundarios, la idoneidad de las dosis prescritas y las consecuencias de dosificar incorrectamente en la Cohorte de niños y adolescentes infectados por el VIH de la Comunidad Autónoma de Madrid.

Objetivos secundarios

1. Describir las características epidemiológicas, clínicas e inmunológicas, a fecha de 31 de diciembre de 2011, de los niños de la cohorte de niños y adolescentes infectados por el VIH en la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) que han tomado FNA y comparar estas características con el global de la cohorte.
2. Describir la evolución de la aprobación de los ARV en pediatría por las diferentes agencias reguladoras y poner de manifiesto el desfase adultos-niños: Food and Drug Administration (FDA) vs European Medicines Agency (EMA).
3. Describir la respuesta al tratamiento cuando alguno de los ARV no estaba aprobado, analizando la respuesta de la CV y de los CD4.
4. Describir el perfil de mutaciones de resistencia en pacientes que suspendieron un FNA por fallo de tratamiento.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo de cohortes de carácter multicéntrico. Se incluyeron todos los niños con infección VIH de transmisión vertical que en algún momento han tomado un ARV prescrito fuera de las indicaciones que marca la FT según la EMA en la fecha de la prescripción y la dosis prescrita. Posteriormente se hace un análisis longitudinal a partir de esta fecha de los ES, motivo de suspensión, respuesta inmunoviológica y resistencias que llevan a fallo de tratamiento. Los centros participantes son 8 hospitales públicos de la Comunidad de Madrid (Hospital La Paz, Hospital Gregorio Marañón, Hospital Carlos III, Hospital de Móstoles, Hospital de Getafe, Hospital 12 de Octubre, Hospital Príncipe de Asturias y Hospital Niños Jesús).

Población de estudio

Se incluyeron todos los pacientes con edad menor a 18 años no fallecidos, recogidos en la base de datos de la cohorte de niños con infección VIH de transmisión vertical de la comunidad de Madrid que consta de 331 pacientes y en los que se prescribieron 2353 ARV. La primera prescripción fuera de FT data de marzo de 1988 y se recogieron datos hasta 31 de diciembre 2011, evaluando un total de 221 pacientes, en los que se prescribieron un total de 540 FNA.

Se excluyeron por dificultad de acceso a la historia clínica los 183 niños fallecidos, 94 de los cuales recibieron prescripciones *off label*, siendo en su mayoría AZT (71%) y RTV (10%) en monoterapia.

Recogida de datos

Se diseñó una tabla de recogida de datos (Anexo 1). La recogida de los datos se realizó a partir de las historias clínicas de los niños de la cohorte y de la red informática de los diferentes hospitales. Se recogieron los siguientes datos:

Datos de filiación del paciente: Código de identificación, fecha de nacimiento, hospital donde realiza/realizó el seguimiento pediátrico y situación actual (en seguimiento en pediatría, paso a adultos, perdido seguimiento).

Datos demográficos: Fecha de nacimiento, sexo, país de nacimiento, etnia, edad al diagnóstico.

Datos virológicos, clínicos e inmunológicos: Tipo y subtipo de VIH, coinfección por VHC, VHB o ambos, clasificación del estadio clínico pediátrico del VIH según los CDC (Anexo 2), recuento en células/mm³ y porcentaje de los CD4 nadir y CV en copias/ml al inicio, 4-6 semanas, 12, 24 y 48 semanas del inicio de un FNA.

Datos sobre las prescripciones:

-Fármaco no aprobado prescrito y fecha de prescripción.

-Edad del paciente, peso y talla en el momento de la prescripción (años).

-Motivo de la prescripción: 1) inicio o intensificación del tratamiento, 2) fallo del tratamiento previo, 3) entrada en un EC sin fallo del tratamiento previo, 4) simplificación del tratamiento, 5) no tolera o tiene ES actuales o potenciales con el tratamiento previo, 6) otros/desconocido.

-Fecha de suspensión del fármaco.

-Motivo de suspensión del fármaco: 1) fallo del tratamiento, aparición de ES, 3) simplificación del tratamiento, 4) interrupción del tratamiento (estructurado o por decisión de los padres/tutores), 5) se suspende para evitar toxicidad (aquí se incluye los que suspendieron NFV por su retirada del mercado por contaminación de lotes), 6) imposibilidad para tomar el medicamento por su sabor o forma de presentación, 7) no ha sido suspendido mientras el paciente estaba en seguimiento en pediatría, 8) desconocido.

-Tiempo total con el fármaco no aprobado (años).

-Total de FNA por cada paciente y número de pautas previas a la prescripción del FNA

-Prescripción en el contexto de un EC: si/no

-Datos de dosis y forma de presentación (jarabe/ solución oral vs forma sólida).

-Efectos secundarios observados tras la prescripción de un FNA: 1) no ha presentado ES, 2) gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal), hepatobiliares, pancreatitis, 3) afectación de la función renal, nefrolitiasis, microalbuminuria, 4) exantema/ sequedad de mucosas, 5) afectación musculoesquelética osteopenia/osteoporosis o miositis, 6) distribución anormal de la grasa, 7) hematológicos (anemia, neutropenia, trombopenia), 8) otros que incluye los ES neurológicos (cefalea, neuropatía, pesadillas) y endocrinos (ginecomastia).

-Datos de mutaciones de resistencia cuando se suspende un fármaco por fallo de tratamiento: se han recogido los informes de test genotípicos facilitados por el laboratorio de virología del Hospital Ramón y Cajal.

Definiciones y conceptos.

1. Concepto de fármaco no aprobado

Para el fin de este trabajo se ha utilizado el concepto de “fármaco no aprobado” (FNA), entendiendo como tal, los fármacos que en el momento de la prescripción no estaban comercializados en nuestro país, o no tenían aprobación pediátrica, o no seguían la indicación de la FT de la EMA por ser prescrito en niños con edad menor o peso inferior al indicado. Los datos de fechas y edades de aprobación han sido consultados en la página web de la EMA en las FT de cada medicamento y en el apartado de valoración histórica (assessment history). Los datos que no se encontraron de esta manera fueron consultados mediante correo electrónico con la EMA y con las diferentes casas comerciales que han facilitado dicha información, no siempre fácil de conseguir.

2. Descripción por periodos

A la hora de describir el uso de los FNA se ha analizado el global del periodo de estudio y por periodos. Los periodos elegidos han sido: 1) pre 1997, era de la monoterapia, 2) 1997-2000, era TARGA con IP no potenciados, 3) 2001-2004 era TARGA con IP potenciados. 4) 2005-2008 era de combos de ARV y nuevos fármacos inhibidores de entrada y de la integrasa. 5) 2009-2011 era de aprobación de los nuevos fármacos en niños.

3. Análisis de las prescripciones según si el fármaco estaba aprobado por la FDA

Se tuvo en cuenta la edad y el peso del niño en el momento de la prescripción y se estableció si estaba aprobado según las indicaciones de la ficha técnica que aparece en la página web de la FDA. Los datos que no se encontraron de esta manera fueron consultados mediante email con la FDA y con las diferentes casas comerciales.

4. Descripción de los fármacos agrupados por familias

Se han agrupado los fármacos, con el objetivo realizar los subsecuentes análisis, de la siguiente manera: 1) ITIAN, 2) ITINN, 3) IP no potenciados, 4) IP no potenciados, 5) otros: MVC, ENF y RAL. Se recoge en el mismo grupo diferentes ARV por haber escasas prescripciones de cada uno.

5. Parámetros de laboratorio y evaluación de la respuesta a tratamiento

a) Carga viral

La determinación se realizó de manera cuantitativa (por diferentes sistemas de detección que han ido variando a lo largo de los años y han sido diferentes en los diferentes centros hospitalarios). Aunque los límites de detección han ido disminuyendo con los años, siendo en la actualidad capaces de detectar hasta 20 copias/ml; para homogeneizar los datos entre los diferentes hospitales y diferentes periodos de estudio se ha considerado menor de 400 copias/ml como indetectable. A la hora de analizar la respuesta al tratamiento se ha evaluado el número y porcentaje de pacientes que se quedan indetectables, el descenso medio de la CV y el descenso de más de un logaritmo a las 4-6, 12, 24 y 48 semanas.

b) Linfocitos T CD4+ en sangre periférica

La medición se realizó mediante un citómetro de flujo y anticuerpos monoclonales específicos. La respuesta al TAR se consideró buena en niños ≥ 5 años si el número absoluto aumentaba > 50 linfocitos CD4/ml respecto al recuento basal y en niños < 5 años si incrementaba el porcentaje de CD4/ml en $> 5\%$ respecto al recuento basal. En los niños menores de 5 años se han presentado los datos de CD4 en forma de Z score corregido para la edad para eliminar el efecto de la disminución fisiológica de los CD4, según la siguiente fórmula: Transformación del $\%CD4 = \log_e(\text{edad (años)} + 0.3)$. Utilizando la tabla Excel que ofrece la web de PENTA para su cálculo.

c) Los efectos secundarios

Se tuvo en cuenta la situación clínica y/o analítica que los pediatras documentaron en la historia clínica. Si cumplía los criterios de la clasificación ACTG para eventos adversos se consideraba un efecto secundario (Anexo 3). Se ha definido distribución anormal de la grasa desde un punto de vista clínico, cuando el pediatra que valoraba al paciente lo anotaba en la exploración física.

d) Definición de dosis correcta

Se ha recogido de las historias clínicas las dosis en el momento de la prescripción y calculado la dosis en mg/kg o por SC (según el fármaco). Después se ha comparado con la dosis que finalmente fue aprobada. Se ha considerado sobredosificación >25% de la dosis correcta (si es un rango >25% a partir de la dosis superior del rango) e infradosificación el 25% menos de la dosis correcta (si es un rango >25% menos de la dosis a partir del límite inferior), asumiendo como dosis correctas dosis que comprenden el 75-125% de la dosis que finalmente se aprueba en FT para esa edad y peso.

e) Cálculo de la superficie corporal (Mosteller): $SC (m^2) = \sqrt{(\text{peso (kg)} \times \text{altura (m)})/3600}$.

f) Fallo de tratamiento

Se ha definido como los pacientes con fracaso virológico entendiendo como:

-*Respuesta virológica incompleta:* CVp detectable a las 24 y 48 semanas de iniciar el TAR. Los lactantes con CV basal muy elevada, pueden requerir más de 12 semanas de TAR para conseguir un control completo de la replicación viral, a pesar de lograr un descenso de la CV >1 Log₁₀).

-*Rebote de la CV* persistente o repetido después de haber conseguido una CV plasmática (CVp) <400 copias/ml ARN-VIH. En pacientes adultos los valores de CVp mantenida entre 200 y 1.000 copias/mL se asocian universalmente en todos los estudios a selección de mutaciones de resistencia y deben considerarse siempre fracasos virológicos diferenciándolos de los “blips” que se definen como niveles de viremia siempre <1000 copias/ml, detectados de forma aislada.

g) Datos de mutaciones de resistencia cuando se suspende un fármaco por fallo de tratamiento

El laboratorio de virología ha facilitado las secuencias FASTA (alineamientos de secuencias) del VIH de los pacientes cercano al momento de suspensión del fármaco por fallo del tratamiento. Estas secuencias se introducen en la base de datos de la Universidad de Stanford para resistencias a drogas del VIH¹⁸⁴ y como resultado se obtiene el nivel de resistencia a ARV de las diferentes familias y fármacos específicos (nivel de resistencia alto, intermedio y bajo). A la hora de analizar las prevalencias de las diferentes mutaciones de resistencias globales de la cohorte se analiza cada una de las mutaciones y su frecuencia distinguiendo si las mutaciones encontradas confieren resistencia según los listados que publica la IAS-USA, 2011¹⁹².

Análisis estadístico

Se elaboró una base de datos en Microsoft Office Excel 2007 y se procedió al análisis estadístico con el programa SPSS versión 18.0 y EPIDAT 3.1 (programa para análisis epidemiológico de datos tabulados).

Los resultados de las variables cuantitativas se presentan por su media y desviación típica. Para las variables cualitativas, los resultados se expresan por sus frecuencias y porcentajes. Aquellas variables numéricas con distribución no normal, se muestran mediante su mediana y rango intercuartílico (IQR) (percentil 25 - percentil 75). El análisis de normalidad se estudió con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

En la comparación de las medias de 2 grupos, se han utilizado pruebas paramétricas (t de Student) o pruebas no paramétricas (U de Mann-Witney) utilizando las más adecuadas en cada caso en función de la normalidad de los datos y del número total de casos en cada grupo. Para medir la evolución en el tiempo y los cambios de los CD4, se ha utilizado la prueba t de Student de medidas repetidas o prueba de Wilcoxon en el caso de la CV.

La asociación entre variables cualitativas, se estudió mediante la prueba ji-cuadrado de Pearson o exacta de Fisher. La asociación entre variables cuantitativas se midió con el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman.

Se consideran como estadísticamente significativos aquellos resultados con una $p < 0,05$.

V. RESULTADOS

Características epidemiológicas, clínicas e inmunológicas de la cohorte.

La cohorte pediátrica de niños/adolescentes con infección por el VIH de Madrid, fue creada en 2003. No obstante, se han añadido retrospectivamente a la base de datos pacientes diagnosticados y tratados en la CAM a partir de febrero de 1985. La cohorte de niños infectados por VIH de la CAM consta de 536 pacientes de las cuales fallecieron 183. De los 353 pacientes restantes 331 (94 %) fueron infectados por transmisión vertical. Globalmente 191 (57,7%) eran niñas y la media y mediana de edad al diagnóstico fue de $2,2 \pm 2,9$ y 0,86 (0-14,4) años, respectivamente. La mayor parte de los pacientes eran de origen blanco-caucásiano 249 (75,2%) y nacidos en España 277 (83,7%) (se conoce el origen de 483 pacientes). La gran mayoría de los niños estaban infectados por el VIH tipo 1 (99,7%). Se conoce el subtipo del virus en 219 (66,2%) pacientes, 195 (89%) tenían subtipo B. Se conoce el estado de coinfección de los 331 pacientes, de los cuales 5 (1,5%) se encontraban coinfectados por el VHB, 19 (5,7%) por el VHC y 1 (0,3%) por ambos (VHC+VHB). Según la clasificación pediátrica de los CDC, al diagnóstico 103 (31,1%) pacientes tenían estadio C, 100 (30,2%) estadio B, 123 (37,2%) estadio N-A y en 5 (1,5%) pacientes se desconocía el estadio. La media y mediana del recuento nadir de CD4 fue de $378 \pm 380/\text{mm}^3$ y $310/\text{mm}^3$ (IQR 131-484) respectivamente y del porcentaje CD4 nadir fue de $14,7 \pm 9,8$ y 14% (IQR 7-21%) respectivamente (Figura 8). Durante el periodo de estudio hubo 2353 prescripciones de ARV.

Características de los pacientes que han tomado fármacos aprobados.

Se dispone de datos de 97 pacientes que tomaron todos los fármacos aprobados, todos fueron infectados por transmisión vertical. Eran niñas el 60,8% y la media y mediana de edad al diagnóstico fue de $3,5 \pm 3,5$ y 2,2 (0-14,4) años, respectivamente. El 67% eran de origen blanco-caucásiano y nacidos en España (75,2%). El 100% de los niños estaban infectados por el VIH tipo 1. Se conoce el subtipo en 46 (47,4%) pacientes, 39 (84,8%) tenían subtipo B. Se conoce el estado de coinfección de 93 pacientes (95,9%), de los cuales 2 (2,2%) se encontraban coinfectados por el VHB y 1 (1,1%) por el VHC. Según la clasificación pediátrica de los CDC, al diagnóstico, 11 (12,8%) pacientes tenían estadio C, 11 (12,8%) estadio B, 64 (74,4%) estadio N-A y en 11 (11,3%) pacientes se desconocía el estadio. La media y mediana del recuento nadir de CD4 fue de $445 \pm 347/\text{mm}^3$ y $362/\text{mm}^3$ (IQR 246-572) respectivamente y del porcentaje CD4 nadir fue de $17,1 \pm 10,2$ y 15% (IQR 9,5-24%) respectivamente (Tabla 1).

Características de los pacientes que han tomado algún FNA.

Durante el periodo de estudio se prescribió algún fármaco no aprobado (FNA) a 221 pacientes (67% del total de 331 pacientes). Ciento veintinueve (58%) eran niñas y la media y mediana de edad al diagnóstico de $1,72 \pm 2,52$ y 0,6 años (0-12), respectivamente. Ciento setenta y cinco (79%) pacientes era de origen caucásiano y 196 (88,7%) nacidos en España. Doscientos veinte (99,5%) de los pacientes

estaban infectados por el VIH tipo 1 de los cuales se conoce el subtipo en 169 pacientes, 152 (69%) fue por el subtipo B, 8 (3.6%) por subtipos no B y 8 (3.6) por subtipos recombinantes. Se encontraban coinfectados por el VHB 4 (1.8%) pacientes, 19 (8.6%) por el VHC y 1 (0,5%) paciente tenía coinfección VHC+VHB. Hay datos de la clasificación de los CDC de 220 pacientes, 76 (34%) pacientes tenían una categoría clínica C, 70 (32 %) una categoría B y 74 (34 %) una categoría N-A. La media y mediana del recuento de CD4 nadir fue de $354 \pm 371/\text{mm}^3$ y $269/\text{mm}^3$ (IQR 90-456) y del porcentaje nadir de CD4 fue de $13,8 \pm 9,8$ y 13% (IQR 6-20%) respectivamente (**Tabla 1 y Figura 8**). Durante el periodo de estudio se prescribieron un total de 540 FNA. La media y mediana del número de FNA prescritos por paciente fue de $2,4 \pm 1,9$ y 2 (1-11) respectivamente (Figura 9). La media y mediana de tiempo total en tratamiento con FNA fue de $6,8 \pm 4,4$ y 6,3 (0-17,4) años, respectivamente. La media y mediana de tiempo por FNA fue de $3,5 \pm 2,9$ y mediana de 2,7 (0-14) años, respectivamente.

Comparación de los niños que han tomado fármacos aprobados con los niños que han recibido FNA.

Cuando comparamos las características de los pacientes que han tomando algún FNA con los pacientes que tomaron todos los fármacos aprobados, no se observan diferencias estadísticamente significativas en el sexo, en el subtipo de VIH-1, ni en el estado de coinfección por el VHB. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad al diagnóstico, el país de nacimiento, la etnia, el estado de coinfección por el VHC, el estadio CDC y el recuento Nadir (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación de los pacientes que tomaron fármacos aprobados y FNA

Características	Aprobados (n= 97)	Han tomado FNA (n= 221)	P
Demográficas			
Sexo (femenino) [n (%)]	59 (61%)	129 (58%)	ns
Edad al diagnóstico (años)*	$3,5 \pm 3,5$	$1,7 \pm 2,5$	0,001
Nacido en España [n (%)]	73 (75%)	196 (89%)	0,04
Etnia blanco-caucasiana [n (%)]	65 (67%)	175 (79%)	0,02
Virológicas			
Tipo VIH-1 [n (%)]	97 (100%)	220 (99,5)	ns
Subtipo B [n (%)] ²	39 (85%)	152 (90%)	ns
Coinfección [n (%)] ¹	3 (3,3%)	22 (10%)	ns
VHB	2 (2,2%)	4 (1,8%)	ns
VHC	1 (1,1%)	19 (8,6%)	0,02
Estadio clínico (CDC) [n (%)]/Inmunológica**			
Asintomático/síntomas leves, N-A	64 (74,4%)	74 (33,6%)	0.001
Síntomas moderados, B	11 (12,8%)	70 (31,8%)	0.001
Síntomas graves, C	11 (12,8%)	76 (34,5%)	0,001
Recuento Nadir CD4*	445 ± 347	354 ± 371	0,040
% Nadir CD4*	$17,1 \pm 10,2$	$13,8 \pm 9,8$	0,006

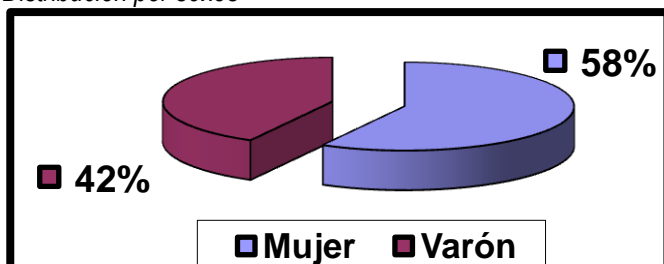
* Expresado como media y DE. ** Se desconoce el estadio CDC en 11 pacientes del grupo aprobados y en 1 de FNA.

2 Se dispone de datos de subtipo en 219 y 169 pacientes de cada grupo respectivamente

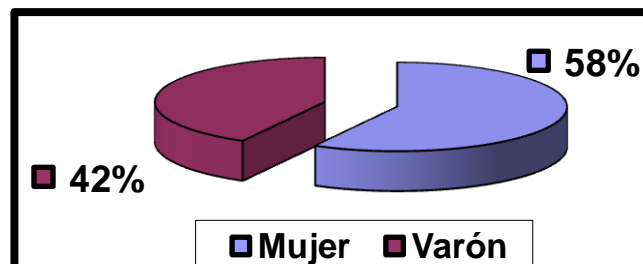
Figura 8. Gráficos comparativos entre la cohorte global y el grupo que tomó FNA

Total pacientes de la cohorte

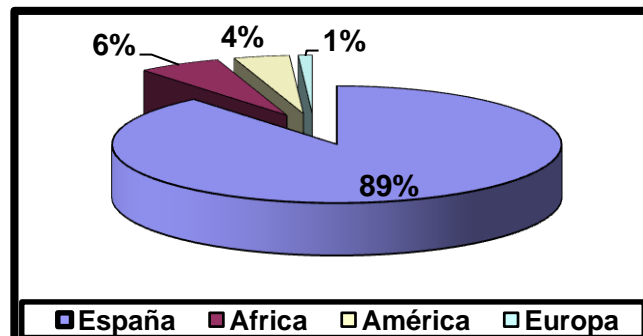
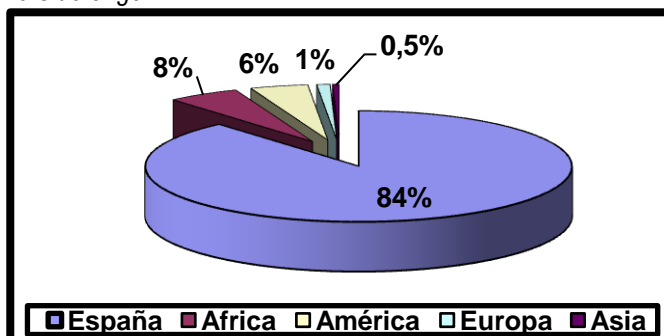
Distribución por sexos



Grupo de pacientes que han tomado FNA



País de origen



Categorías clínicas

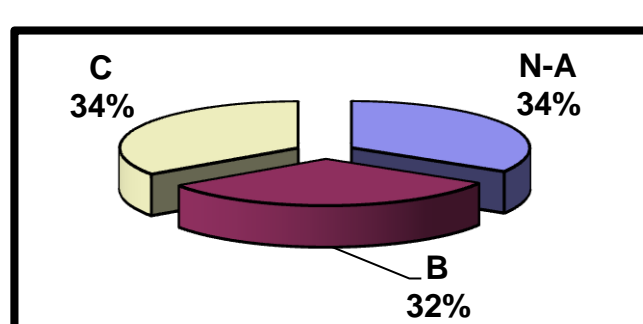
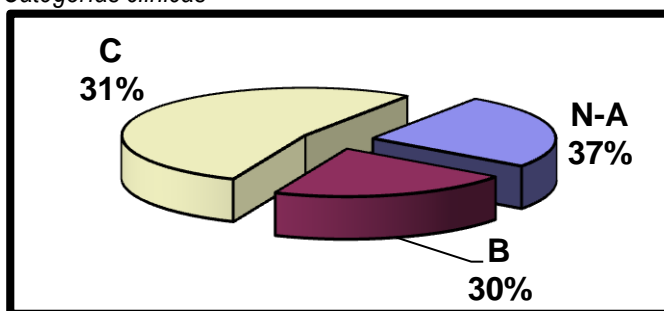
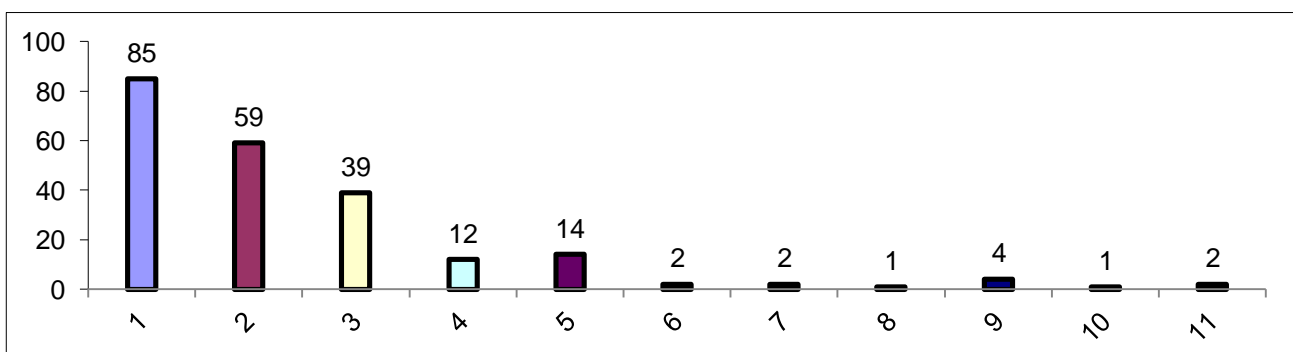


Figura 9. Número de FNA por paciente



Evolución de la aprobación de los ARV, comparación de las agencias reguladoras: FDA y EMA.

Descripción de la aprobación en adultos y en niños así como de los desfases en años entre las agencias reguladoras (FDA vs EMA) y de las edades mínimas de aprobación (Tabla 2).

Tabla 2. Fechas de aprobación desfase entre fechas (años) y edad de aprobación actual según FDA vs EMA

ARV	Fechas de aprobación				Desfase entre fechas aprobación				Niño FDA	Niño EMA
	FDA		EMA		FDA vs EMA		Adulto VS niños			
	Adulto	Niño	Adulto	Niño	Adulto	Niño	FDA	EMA		
AZT	19/03/87	18/05/94	19/03/87	18/05/94	-	-	7,2	7,2	RN	RN
ddl	09/10/91	09/10/91	09/10/91	09/10/91	-	-	-	-	2sem	2sem
ddC	19/06/92	19/06/92	19/06/92	19/06/92	-	-	-	-	R	R
d4T	24/06/94	06/09/96	08/05/96	08/05/96	1,9	-0,3	2,2	-	RN	RN
3TC	17/11/95	17/11/95	08/08/96	08/08/96	0,7	0,7	-	-	3m	3m
SQV	06/12/95	NA	04/10/96	NA	0,8	-	-	-	16a	16a
RTV	01/03/96	01/03/97	26/08/96	26/02/99	0,5	2,0	1,0	2,5	1m	2a
IDV	17/03/96	NA	04/10/96	20/11/00	0,6	-	-	4,1	NA	4a
NVP	21/06/96	11/09/98	05/02/98	18/06/99	1,6	0,8	2,2	1,4	2sem	RN
NFV	14/03/97	14/03/97	22/01/98	22/01/98	0,9	0,9	-	-	2a	3a
Combivir®	26/09/97	26/09/97	18/03/98	13/11/07	0,5	10,1	-	9,7	30kg	14kg
EFV	17/09/98	17/09/98	28/05/99	28/05/99	0,7	0,7	-	-	3m	3a
ABC	17/12/98	17/12/98	08/07/99	24/10/01	0,6	2,9	-	2,3	3m	3m
APV	15/04/99	15/04/99	20/10/00	20/10/00	1,5	1,5	-	-	R	R
Lpv/r	15/09/00	15/09/00	20/03/01	20/03/01	0,5	0,5	-	-	2sem	2a
Tizivir	14/11/00	14/11/00	28/12/00	NA	0,1	12,1	-	12,0	40kg	NA
TDF	26/10/01	01/10/10	05/02/02	22/11/12	0,3	2,1	8,9	10,8	2a	2a
ENF	13/03/03	13/03/03	27/05/03	27/05/03	0,2	0,2	-	-	6a	6a
FTC	02/07/03	28/09/05	24/10/03	24/10/04	0,3	-0,9	2,2	1,0	RN	4m
ATV	20/06/03	25/03/08	02/03/04	05/07/10	0,7	2,3	4,8	6,3	6a	6a
FPV	20/10/03	14/06/07	12/07/04	13/09/07	0,7	0,2	3,6	3,2	4 sem	6a
Truvada®	02/08/04	08/07/11	01/12/05	NA	1,3	-	6,9	-	12a	NA
kivexa®	02/08/04	NA	17/12/04	17/12/04	0,4	-	8,4	-	NA	12a
TPV	22/06/05	23/06/08	25/10/05	23/06/09	0,3	1,0	3,0	3,7	2a	2a
DRV	23/06/06	18/12/08	12/02/07	23/06/09	0,6	0,5	2,5	2,4	3a	3a
Atripla®	12/07/06	14/06/12	13/12/07	NA	1,4	-	5,9	-	12a	NA
MVC	06/08/07	NA	18/09/07	NA	0,1	-	-	-	16a	16a
RAL	12/10/07	21/12/11	20/12/07	25/02/13	0,2	1,2	4,2	5,2	2a	2a
ETV	18/01/08	26/03/12	28/08/08	06/03/13	0,6	0,9	4,2	4,5	6a	6a
RPV	20/05/11	NA	28/11/11	NA	0,5	-	-	-	NA	NA
Eviplera	10/08/11	NA	28/11/11	NA	0,3	-	-	-	NA	NA
Stribild	27/08/12	NA	24/05/13	NA	0,7	-	-	-	NA	NA

NA: no aprobado, sem: semanas, m: meses, a: años, R: retirado

De los datos expuestos en la tabla anterior se ve que en EEUU, en general, van por delante de Europa en la aprobación los ARV.

Si observamos el desfase en el tiempo entre la aprobación en adultos por ambas agencias, el fármaco con mayor desfase es el EVG (1,9 años), seguido por la NVP (1,6 años), APV (1,5 años), Atripla® (1,4 años) y Truvada® (1,3 años). El resto de los fármacos fueron aprobados con una diferencia de menos de un año. El AZT, ddI y ddC fueron aprobados por ambas agencias el mismo día. Ningún fármaco fue aprobado primero por la EMA.

Si observamos el desfase en el tiempo de aprobación en niños por ambas agencias, el fármaco con mayor desfase es el combivir® (10,1 años), seguido por el ABC (2,9 años), ATV (2,3 años), RTV (2 años), APV (1,5 años) y el TPV (1 año). El resto de fármacos fueron aprobados con una diferencia de menos de un año. El d4T y el FTC fueron aprobados en niños antes por la EMA que por la FDA.

El desfase en el tiempo desde que se aprobaron los fármacos en adultos hasta que se aprobaron en niños por la FDA, el fármaco que más tardó en tener aprobación en niños fue el TDF (8,9 años), seguido por el AZT (7,2 años), Truvada® (6,9 años), Atripla® (5,9 años), ATV (4,8 años), RAL (4,2) y ETR (4,2 años), FPV (3,6 años), TPV (3 años), DRV (2,5 años), FTC, NVP y d4T (2,2 años). El resto de los fármacos que tienen aprobación pediátrica se aprobaron en menos de un año con respecto a su aprobación en adultos. Excepto IDV, Kivexa® (Epzicom®), SQV, MVC, rilpivirina, evirola y EVG que nunca tuvieron o aún no tienen indicación pediátrica.

El desfase en el tiempo desde que se aprobaron los fármacos en adultos hasta que se aprobaron en niños por la EMA, el fármaco que más tardó en tener aprobación en niños fue el TDF (10,8 años), seguido por Combivir® (9,7 años), AZT (7,2 años), ATV (6,3 años), RAL (5,2 años), IDV (4,1 años), TPV (3,7 años), FPV (3,2 años), RTV (2,5 años), DRV (2,4 años), ABC (2,3 años) y NVP (1,4 años). El resto de los fármacos que tienen aprobación pediátrica se aprobaron en menos de un año con respecto a su aprobación en adultos, excepto Trizivir®, Truvada®, Atripla®, SQV, MVC, rilpivirina, evirola y EVG que nunca tuvieron o aún no tienen indicación pediátrica por la EMA.

Los fármacos que tienen indicación pediátrica por la FDA y que no la tienen por la EMA son: Trizivir® y los combos que llevan TDF (Atripla® y Truvada®). Los que tienen indicación pediátrica por la EMA pero no por la FDA son: IDV y Kivexa® (Epzicom®).

Respecto a las diferencias entre la menor edad de indicación que admite cada agencia, observamos lo siguiente: La FDA indica RTV a partir del mes de vida y la EMA a partir de los 2 años, el NFV a los 2 años vs 3 años, el LPV/r a las 2 semanas de vida vs 2 años, EFV a los 3 meses vs 3 años, el FTC en recién nacidos vs 4 meses, el FPV a las 4 semanas de vida vs 6 años, Truvada® a los 12 años vs 18 años y Atripla® a los 12 años vs 18 años. La EMA indica la NVP en niños de cualquier edad y la FDA a partir de las 2 semanas de vida y el Combivir® a partir de 14kg vs 30kg.

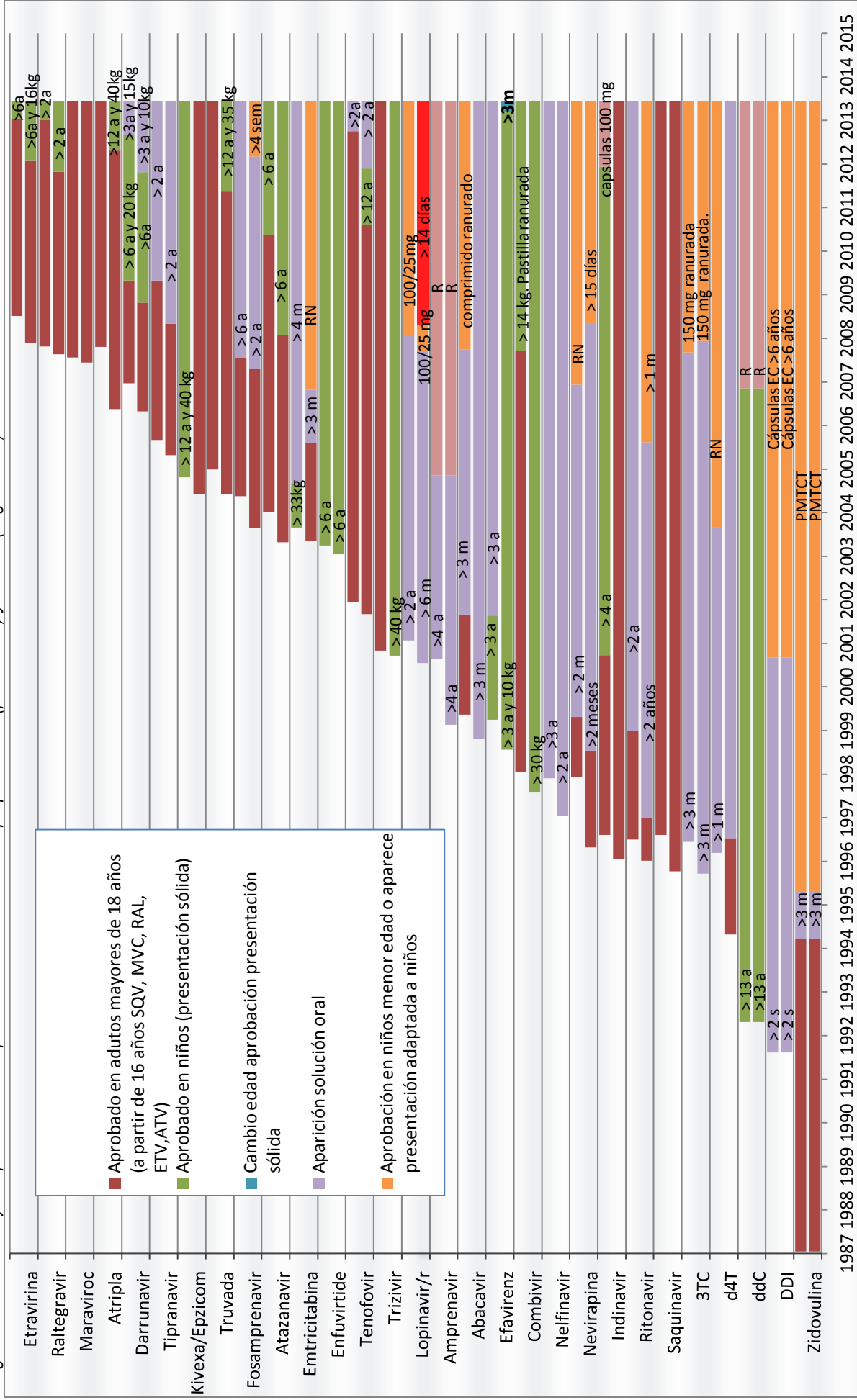
En la Figura 10 se pretende representar de una manera visual y cronológica la aprobación por ambas agencias reguladoras (FDA y EMA) en adultos y niños. Se representa con diferente color si

cuando se aprueba en niños existe presentación en forma de solución oral, ya que es importante a la hora de aprobar un fármaco en niños la existencia de una forma de presentación adecuada a la edad. Si en algún punto se disminuye la edad de indicación se cambia de color de representación.

Los fármacos que disponen de solución oral desde el principio de su aprobación en niños son: AZT, ddI, d4T, 3TC, RTV, NVP, NFV, ABC, APV, LPV/r, FPV y TPV. El IDV indicado por la EMA a partir de los 4 años nunca tuvo presentación en forma de solución oral.

Entre los fármacos que no tenían solución oral al principio de su aprobación pediátrica pero sí posteriormente están EFV (solo en Europa), TDF y DRV. ENF sólo tiene indicación por vía subcutánea.

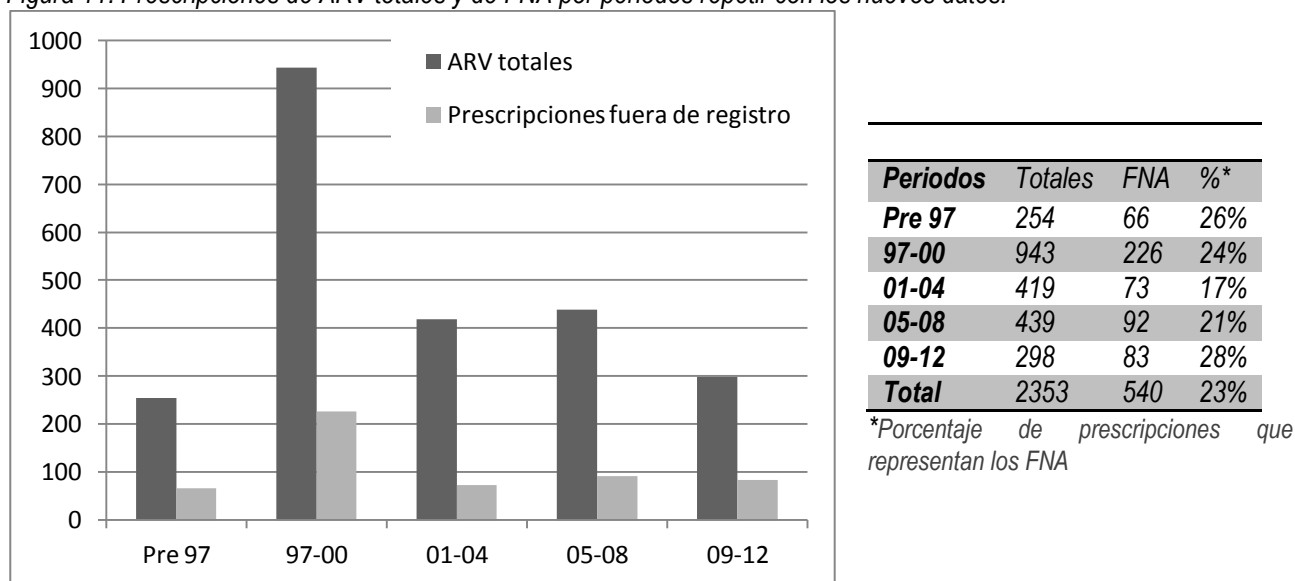
Figura 10. Evolución y comparación de la aprobación de ARV en el tiempo por la FDA (primera fila) y la EMA (segunda fila).



Descripción de las prescripciones de los fármacos antirretrovirales

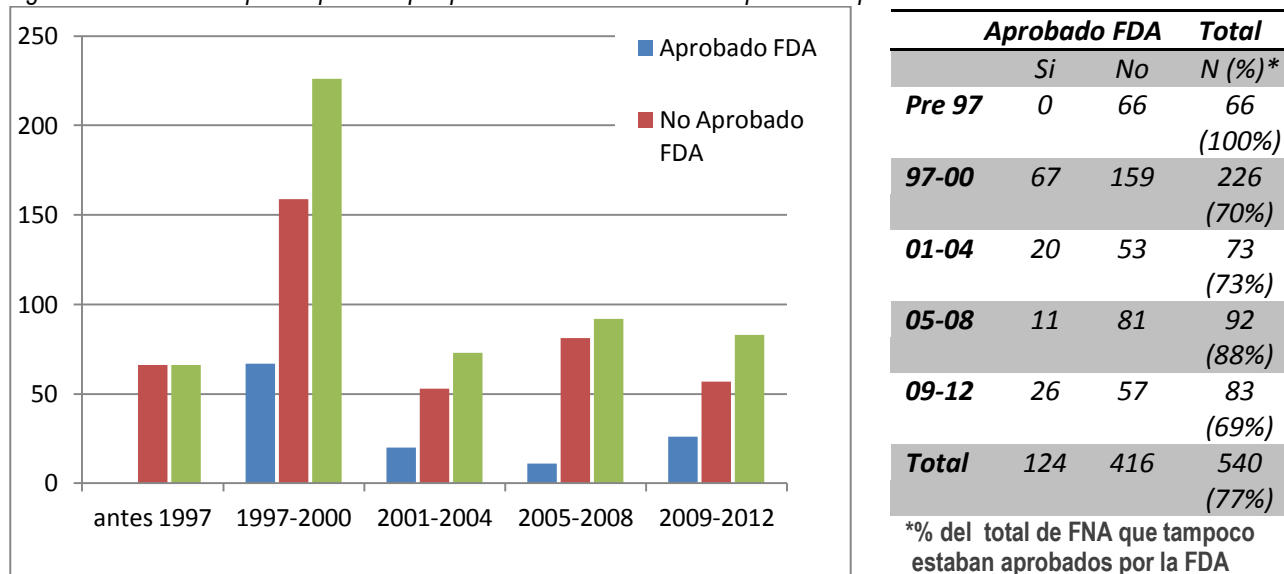
De un total de 2353 prescripciones de ARV durante el periodo de estudio, 540 (23%) fueron fuera de registro según las indicaciones de la EMA en el momento de su prescripción. Durante el periodo previo a 1997 se prescribieron 254 ARV, de los cuales 66 (26%) fueron fuera de registro, en el periodo 1997-2000 943, 226 (24 %) fuera de registro, en el periodo 2001-2004 419, 73 (17%), en el periodo 2005-2008 439, 92 (21%) y el periodo 2009-2012, 298, 83 (28%) se prescribieron fuera de registro (Figura 11).

Figura 11. Prescripciones de ARV totales y de FNA por periodos repetir con los nuevos datos.



Del total de las 540 prescripciones de FNA, 416 (77%) (18% del total de ARV prescritos) tampoco tenían aprobación por la FDA en el momento de su indicación. De los 66 fármacos prescritos fuera de registro antes de 1997 ninguno estaba aprobado tampoco por la FDA. En el periodo 1997-2000 se prescribieron 226 FNA, el 70% de los cuales tampoco estaba aprobado por la FDA, en el periodo 2001-2004 se prescribieron 73 FNA, el 73% no aprobado por la FDA y para los periodos siguientes del 2005-2008 y 2009-2012 se prescribieron 92 y 83 FNA de los cuales el 88% y el 69% no estaban aprobados por la FDA respectivamente (Figura 12).

Figura 12. Número de prescripciones por periodos en función de su aprobación por la FDA



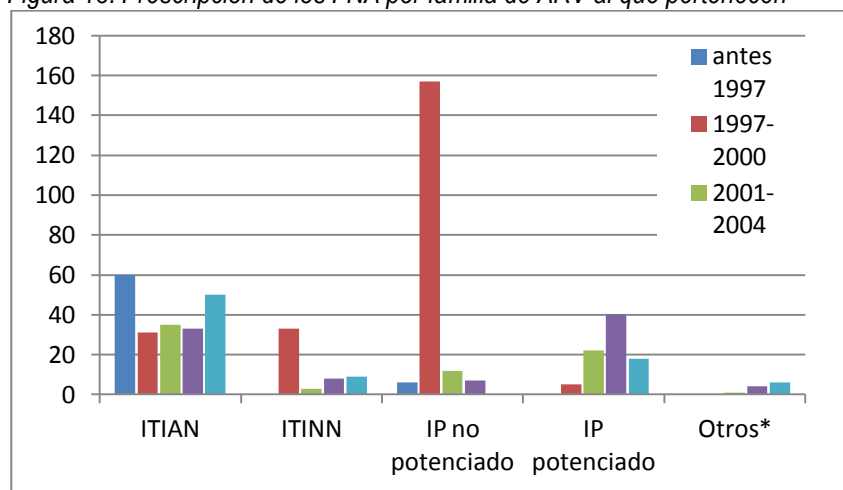
Descripción de la prescripción de los FNA

1. Analizado por familia de ARV al que pertenecen

De estos 540 fármacos prescritos *off label*, 209 (38,7%) pertenecieron al grupo de los ITIAN, 53 (9,8%) al grupo de los ITINN, 182 (33,7%) al grupo de los IP no potenciados, 85 (15,7%) al de IP potenciados y 11 (2%) pertenecían a otros grupos (RAL, MVC y ENF).

Cuando dividimos este análisis por periodos, en el periodo previo a 1997, el 91% de las prescripciones *off label* corresponden a fármacos del grupo de los ITIAN. En el periodo que va desde 1997 a 2000 se prescribieron 157 (69,5%) de IP no potenciados, un número significativamente mayor para esta familia que en el resto de los periodos. Durante dicho periodo, fármacos del grupo ITINN fueron prescritos *off label* en 33 (14,6%) ocasiones e ITIAN en 31 (13,7%) veces. Durante el periodo 2001-2004 vuelve a ser el grupo de los ITIAN el más prescrito *off label* con 35(48%) de las prescripciones seguido por los IP potenciados en 22 (30%) y aparece por primera vez una prescripción *off label* de fármacos de los nuevos grupos. En el periodo 2005-2008 los fármacos *off label* que más se prescribieron fueron los IP potenciados con 40 (43,5%) de las prescripciones seguido de los ITIAN con 33 (36%). Hubo un aumento estadísticamente significativo ($p<0,05$) de las prescripciones *off label* de los IP potenciados durante los periodos 2001-2004 y 2005-2008 con respecto al periodo previo. En el último periodo que va de 2008 a 2012 el grupo que más se prescribió fue ITIAN con 50 (60%) prescripciones seguido de los IPs potenciados con 18 (21,7%) y ya no se prescribe ningún IP no potenciado fuera de registro (Figura 13).

Figura 13. Prescripción de los FNA por familia de ARV al que pertenecen



*Raltegravir, maraviroc y enfuvirtide.

Grupo	Total	
	N	%
ITIAN	209	38,7
ITINN	53	9,8
IP no potenciado	182	33,7
IP potenciado	85	15,7
Otros*	11	2,0
Total	540	100

2. Analizado por fármacos

El fármaco que con mayor frecuencia ha sido prescrito fuera de registro ha sido el TDF con un total de 79 (14.6%) prescripciones, seguido de AZT con 56 (10.4%) e IDV 50 (9,3%) prescripciones.

En los años previos a 1997 se prescribieron un total de 66 fármacos *off label* el más prescrito fue el AZT con 56 (85%) prescripciones, seguido por ddC, RTV e IDV los tres fármacos con 3 (4,5%) prescripciones. Durante el periodo 1997-2000 se prescribieron un total de 226 fármacos fuera de registro. El más prescrito fue IDV con 47 prescripciones (20,8%), seguido de SQV y NFV con 37 (16,4%) y 33 (14,6%) prescripciones, respectivamente. Durante el periodo 2001-2004 se prescribieron 73 fármacos fuera de registro, el más prescrito fue el TDF en 18 (24,7) niños, seguido por LPV/r y ABC con 14(19.2) y 11 (15.1) prescripciones, respectivamente. Durante el periodo 2005-2008 se prescribieron 92 fármacos *off label*, con TDF en 24 (26%) de las prescripciones, seguido por ATV y DRV con 14 (15%) y 11 (12%) prescripciones, respectivamente. Durante el periodo 2009-2012 hubo un total de 83 prescripciones *off label*, de las cuales 37(44.6%) correspondieron a TDF, 11 (13.3%) a ATV y 9 (10.8%) a ETR (Figura 14).

Figura 14. Número de FNA prescritos globalmente y por periodos fármaco a fármaco

Antes 1997		
Fármaco	N	%*
AZT	56	85,0
ddc	3	4,5
Ritonavir	3	4,5
Indinavir	3	4,5
d4T	1	1,5
Total	66	100
1997-2000		
Indinavir	47	20,8
Saquinavir	37	16,4
Nelfinavir	33	14,6
Ritonavir	30	13,3
Abacavir	26	11,5
Nevirapina	25	11,1
Amprenavir	10	4,4
Efavirenz	8	3,5
3TC	5	2,2
Total	226	100
2001-2004		
Tenofovir	18	24,7
LPV/r	14	19,2
Abacavir	11	15,1
Nelfinavir	8	11,0
3TC	6	8,2
Fosamprenavir	5	6,8
Saquinavir	4	5,5
Nevirapina	3	4,1
Tipranavir	3	4,1
Enfuvirtide	1	1,4
Total	73	100

2005-2008		
Fármaco	N	%*
Tenofovir	24	26
Atazanavir	14	15
Darunavir	11	12
LPV/r	8	9
Etravirina	8	9
Saquinavir	6	7
3TC	4	4
Fosamprenavir	4	4
FTC	3	3
Tipranavir	3	3
Raltegravir	3	3
Nelfinavir	1	1
Abacavir	1	1
Kivexa®	1	1
Maraviroc	1	1
Total	92	100
2009-2012		
Tenofovir	37	44,6
Atazanavir	11	13,3
Etravirina	9	10,8
3TC	6	7,2
Abacavir	4	4,8
LPV/r	4	4,8
Darunavir	3	3,6
Maraviroc	3	3,6
Raltegravir	3	3,6
FTC	2	2,4
Kivexa®	1	1,2
Total	83	100

Total		
Fármaco	N	%*
Tenofovir	79	14,6
AZT	56	10,4
Indinavir	50	9,3
Saquinavir	47	8,7
Nelfinavir	42	7,8
Abacavir	42	7,8
Ritonavir	33	6,1
LPV/r	31	5,7
Nevirapina	28	5,2
Atazanavir	25	4,6
3TC	21	3,9
Etravirina	17	3,1
Darunavir	14	2,6
Amprenavir	10	1,9
Fosamprenavir	9	1,7
Efavirenz	8	1,5
Tipranavir	6	1,1
Raltegravir	6	1,1
FTC	5	0,9
Maraviroc	4	0,7
ddc	3	0,6
Kivexa®	2	0,4
Enfuvirtide	1	0,2
d4T	1	0,2
Total	540	100,0

*Porcentaje del total de FNA de este periodo.

Descripción de los pacientes y el TAR previo en el momento de la prescripción de un fármaco off label

1. Por periodos

Se observa un aumento progresivo en la mediana de edad en los diferentes periodos analizados. La mediana de edad global a la que se han prescrito fármacos fuera de registro fue de 7,1 (0-17,9) años. En el periodo antes de 1997 fue de 2,4 años (1-13), de 1997-2000 de 5,5 años (0-16,9), de 2001-2004 de 6,6 años (0-16,9), de 2005-2008 de 13,8 años (0-17,8) y de 2009-2012 de 13,8 años (0-17,9).

El tiempo medio que un paciente estuvo en tratamiento con un fármaco tras ser prescrito fuera de registro fue de 3,5 años. De los prescritos antes de 1997 este tiempo fue de 3,4 años, de 1997-2000 de 3,8 años, de 2001-2004 de 4,9 años, de 2005-2008 de 3,0 años y de 2009-2012 de 1,9 años.

La media del número de pautas de ARV previos a la prescripción de un fármaco no aprobado fue de 3,3. El número de pautas previas a los fármacos prescritos antes de 1997 fue de 0,3; de 1997-2000 de 2,7; de 2001-2004 de 3,8; de 2005-2008 de 5,2; y de 2009-2012 de 4,4 pautas (Tabla 3).

Tabla 3. Edad, nº de pautas de tratamiento previo y tiempo en tratamiento con un FNA

Periodo	Medida	Edad Prescripción	Nº pautas previas	Tiempo con el FNA
Total periodos	Media (DE)	7,6 ± 5,6	3,3 ± 3,1	3,5 ± 2,9
	Mediana (rango)	7,1 (0-17,9)	3 (0-19)	2,7 (0-14)
Antes 1997 n=66	Media (DE)	3,5 ± 3,1	0,3 ± 0,9	3,4 ± 2,2
	Mediana (rango)	2,4 (0-13)	0 (0-4)	3 (0,1-9,1)
97-00 n= 226	Media (DE)	6,1 ± 4,2	2,7 ± 2,0	3,8 ± 3,5
	Mediana (rango)	5,5 (0-16,8)	3,0 (0-12)	2,7 (0-14)
01-04 n= 73	Media (DE)	6,6 ± 5,5	3,8 ± 4,1	4,9 ± 3,3
	Mediana (rango)	6,6 (0-16,9)	3 (0-19)	4,7 (0-11)
05-08 n= 92	Media (DE)	11,2 ± 5,8	5,2 ± 3,4	3,0 ± 1,9
	Mediana (rango)	13,8 (0-17,8)	5 (0-12)	2,8 (0-7,3)
09-12 n=83	Media (DE)	11,8 ± 5,7	4,4 ± 3,1	1,9 ± 1
	Mediana (rango)	13,8 (0-17,9)	4,0 (0-11)	2 (0-3,4)

2. Por fármacos

A continuación en la (Tabla 4) se expresa la media y mediana de la edad de prescripción, el tiempo medio de TAR previo a la prescripción de un FNA y del número de pautas previas.

De las 56 prescripciones de AZT en 51 no estaba aprobado aún en niños, cuya edad media fue de 3 años, en 5 niños se prescribió cuando ya estaba aprobado pero se prescribió a una menor edad a la indicada, con una media de edad de 1,7 meses. Las 3 prescripciones de ddC fueron en niños con menor edad a la indicada, con una edad media de 7 años. La prescripción de d4T se produjo cuando no estaba aprobado por adultos por la EMA en un niño de 4,5 años. Las 21 prescripciones de 3TC fueron en niños con menor edad a la indicada, con una edad media de 0,7 meses. Las 47 prescripciones de SQV se hicieron sin aprobación en niños con una edad media de 8,5 años. De las 33 prescripciones de RTV, 32 se hicieron cuando no tenía aprobación en niños, con una edad media de 4,7 años y en un caso estaba aprobado en niños pero se prescribió con menor edad de la indicada con 1,2 años. Las 50 prescripciones de IDV se produjeron cuando aún no tenía aprobación en niños con una edad media de 8,6 años. De las 28 prescripciones de NVP, 24 se produjeron cuando aún no tenía aprobación en niños, con una edad media de 6,8 años y 4 se produjeron cuando tenía aprobación en niños pero con menor edad a la indicada con una edad media de 0,6 meses. De las 42 prescripciones de NFV, 3 se produjeron cuando no estaba aprobado ni siquiera en adultos por la EMA con una edad media de 4,3 años y 39 se produjeron cuando estaba aprobado pero con menor edad a la indicada con una edad media de 1,2 años. De las 8 prescripciones de EFV, 5 se produjeron cuando no estaba aprobado ni en adultos por la EMA con una edad media de 8,9 años y 3 cuando estaba aprobado en niños pero con menor edad a la indicada con una edad media de 2,3 años. De las 42 prescripciones de ABC, 35 se produjeron cuando aún no estaba aprobado en niños, y de estos 16 tampoco estaba aprobado en adultos por la EMA con una edad media de 6,6 años. 7 prescripciones se produjeron en niños con menor edad a la indicada con una edad media de 1,8 meses.

Las 10 prescripciones de APV se produjeron cuando no estaba aprobado ni en adultos por la EMA con una edad media de 7,3 años. De las 31 prescripciones de LPV/r, 13 se produjeron cuando no estaba aprobado ni en adultos por la EMA con una edad media de 8,7 años y 18 en niños de menor edad a la indicada con una edad media de 6,8 meses. La edad media de los niños que recibieron las 79 prescripciones de TDF, fue de 13,8 años, todas se produjeron cuando no tenía aprobación en niños y de éstas 3 cuando aún no tenía aprobación en adultos por la EMA. La única prescripción *off label* de ENF fue cuando no tenía aprobación aún en adultos por la EMA y la edad del paciente fue de 10,4 años. Las 5 prescripciones de FTC se produjeron cuando estaba aprobado en niños pero se produjo en niños con menor peso al indicado. Las 25 prescripciones de ATV se produjeron cuando no estaba aprobado en niños y la edad media fue de 14,8 años. De las 9 prescripciones de FPV, 8 se produjeron cuando no estaba aprobado en niños y 2 de los mismos cuando no tenía aprobación en adultos por la EMA con una edad media de 9,3 años. Una. La edad media de los 6 niños que recibieron TPV fue de 12,1 años, todas se produjeron cuando no estaba aprobado en niños, una de ellas cuando tampoco tenía aprobación por la EMA en adultos. Las 2 prescripciones de Kivexa® se produjeron estando aprobado en niños pero tenían menor edad a la indicada con una edad media de 8,7 años. Las 14 prescripciones de DRV se produjeron cuando no estaba aprobado en niños de las cuales en 3 tampoco tenía aprobación en adultos y la edad media fue de 13,1 años. Las 4 prescripciones de MVC se produjeron con una edad media de 14,2 años. Las 6 prescripciones de RAL se produjeron cuando no tenía aprobación en niños con una edad media de 13,7 años. Las 17 prescripciones de ETR se produjeron cuando no tenía aprobación en niños de las cuales, 7 tampoco tenía aprobación en adultos por la EMA con una edad media de 13,7 años.

Tabla 4. Edad de prescripción, tiempo TAR previo a la prescripción de un FNA y del número de pautas previas

FNA	No apr Niños/ Adultos*	No apr Edad**	Años	Edad prescripción	de	Tiempo TAR previo	Total pautas previas	Tiempo con FNA
AZT N=56	51/0 3,0	5 0,14	Media ± DE Mediana	2,7 ± 2,6 2,0 (0-9,3)		0,1 ± 0,5 0,0 (0-3,6)	0,1 ± 0,2 0,0 (0-1)	3,6 ± 2,2 3,0 (0,1-9,1)
ddc N=3	0/0 -	3 6,97	Media ± DE Mediana	7,0 ± 3,4 5,5 (4,5-10,9)		2,1 ± 3,7 0,0 (0-6,4)	1,0 ± 1,7 0,0 (0-3)	2,0 ± 1,6 1,3 (1-3,8)
3TC N=21	0/0 -	21 0,06	Media ± DE Mediana	0,1 ± 0,1 0,0 (0-0,2)		0,4 ± 1,7 0,0 (0-7,9)	0,3 ± 0,9 0,0 (0-4)	3,7 ± 3,5 2,1 (0,1-12,8)
SQV N=47	47/0 8,48	0 -	Media ± DE Mediana	8,5 ± 4,0 8,3 (2,2-15,3)		5,2 ± 3,4 4,6 (0-13,8)	4,1 ± 2,9 4,0 (0-17,9)	2,4 ± 2,0 2,2 (0-7,5)
RTV N=33	32/0 4,74	1 1,21	Media ± DE Mediana	4,6 ± 3,0 4,4 (0,3-13)		2,1 ± 1,7 1,9 (0-7,4)	2,0 ± 1,0 2,0 (0-4)	2,3 ± 2,6 1,3 (0-11,6)
IDV N=50	50/0 8,60	0 -	Media ± DE Mediana	8,6 ± 3,4 8,5 (2-15)		3,6 ± 2,6 3,2 (0-8,7)	2,5 ± 1,4 3,0 (0-5)	2,6 ± 2,0 2,3 (0-9)
NVP N=28	24/0 6,81	4 0,05	Media ± DE Mediana	5,8 ± 4,0 6,1 (0-12,6)		3,9 ± 3,3 2,8 (0-11,1)	3,0 ± 1,7 3,0 (0-6)	4,5 ± 3,5 3,9 (0-14)
NFV N=42	3/3 4,27	39 1,23	Media ± DE Mediana	1,4 ± 1,3 1,3 (0-6,6)		1,4 ± 2,3 0,7 (0-10,3)	1,6 ± 2,2 1,0 (0-12)	3,9 ± 3,1 3,0 (0-9,6)
EFV N=8	5/5 8,86	3 2,35	Media ± DE Mediana	6,4 ± 4,6 5,5 (2,2-15,4)		3,7 ± 3,1 4,3 (0-8)	3,6 ± 2,9 3,5 (0-8)	4,6 ± 4,9 2,8 (0,8-13)
ABC N=42	35/16 6,56	7 0,15	Media ± DE Mediana	5,5 ± 4,4 4,9 (0-15,4)		3,5 ± 3,0 3,2 (0-9,8)	3,3 ± 2,6 3,0 (0-11)	6,5 ± 4,3 6,2 (0-13,9)
APV N=10	10/10 7,28	0 -	Media ± DE Mediana	7,3 ± 3,6 6,3 (2,5-14,6)		3,0 ± 3,3 1,7 (0-10,3)	2,9 ± 3,5 2,5 (0-12)	2,9 ± 1,7 3,5 (0,2-5,2)
LPV/r N=31	13/13 8,74	18 0,57	Media ± DE Mediana	4,0 ± 4,6 1,4 (0-16,8)		2,3 ± 3,0 0,8 (0-10,6)	2,7 ± 3,4 1,0 (0-14)	6,0 ± 3,2 6,3 (0,2-11,5)
TDF N=79	79/3 13,81	0 -	Media ± DE Mediana	13,8 ± 3,0 14,6 (5-17,9)		10,0 ± 4,0 10,9 (0-16,7)	4,6 ± 2,7 4,0 (0-16)	2,9 ± 2,1 2,6 (0-9,2)
ENF	1/1	0	Media ± DE	10,4		7,1	5,0	-
FTC N=5	0/0 -	5 peso	Media ± DE Mediana	8,4 ± 2,4 9,3 (5,1-11,3)		5,5 ± 3,5 6,9 (0-8,7)	3,0 ± 2,0 4,0 (0-5)	2,3 ± 2,0 1,9 (0,3-5,5)
ATV N=25	25/0 14,78	0 -	Media ± DE Mediana	14,8 ± 2,0 15,2 (10,4-17,8)		10,3 ± 3,7 10,6 (1,7-15,9)	6,0 ± 2,5 6,0 (2-11)	2,3 ± 1,5 2,1 (0,1-5,3)
FPV N=9	8/2 9,31	1 4,27	Media ± DE Mediana	8,8 ± 4,1 8,3 (2,1-14,8)		6,1 ± 4,7 6,5 (0-12,2)	2,6 ± 2,2 3,0 (0-7)	3,9 ± 2,6 4,0 (0,5-7,6)
TPV N=6	6/5 12,1	0 -	Media ± DE Mediana	12,1 ± 4,3 14,1 (6,2-16)		10,2 ± 4,2 10,7 (5,1-15,5)	9,7 ± 4,8 8,0 (6-19)	2,9 ± 1,0 3,1 (1,5-4)
KVX N=2	0 -	2 8,7	Media ± DE Mediana	8,7 ± 0,5 8,7 (8,4-9,1)		9,0 ± 1,1 9,0 (8,2-9,8)	2,5 ± 0,7 2,5 (2-3)	2,4 ± 3,1 2,4 (0,2-4,6)
DRV N=14	14/3 13,1	0 -	Media ± DE Mediana	13,1 ± 4,0 13,9 (5-17,8)		11,6 ± 3,7 12,3 (3,9-17)	7,5 ± 2,6 7,5 (3-12)	2,4 ± 1,6 2,6 (0-5,6)
MVC N=4	4/0 14,2	0 -	Media ± DE Mediana	14,2 ± 1,3 14,4 (12,6-15,4)		12,2 ± 4,4 13,5 (6-15,7)	7,0 ± 4,2 7,5 (2-11)	1,2 ± 0,8 1,1 (0,5-2,2)
RAL N=6	6/0 13,7	0 -	Media ± DE Mediana	13,7 ± 3,7 15,2 (6,2-15,8)		11,6 ± 3,9 12,2 (5,1-15,7)	8,3 ± 2,2 8,5 (5-11)	2,4 ± 1,3 2,4 (0,7-4)
ETR N=17	17/7 13,7	0 -	Media ± DE Mediana	13,7 ± 3,3 15,5 (5-17,5)		11,9 ± 3,3 12,2 (3,9-17)	7,3 ± 2,4 7,0 (3-12)	2,1 ± 1,2 2,3 (0,1-4,5)
d4T	1/1	0	Media ± DE	4,5		2,0	1,0	0,3

*n/n: el primer número representa el número de prescripciones que no tenía aprobación en niños por la EMA y su edad media debajo y el segundo el número que tampoco tenía aprobación en adultos ni en adultos.

**En la primera fila se expresa el número de niños en los que el fármaco no estaba aprobado por edad y debajo su edad media

Descripción de los motivos de inicio de un fármaco *off label*

1. Descripción global de los motivos de inicio de un fármaco no aprobado.

En 266 (49%) pacientes el motivo de inicio de un fármaco no aprobado fue por fallo del tratamiento previo. En 167 (31%) se inició, reinició o intensificó el tratamiento con un FNA. En 38 (7%) de los pacientes se simplificó su TAR con un FNA, 23 (4,3%) pacientes cambiaron su TAR a un nuevo régimen que contenía un FNA por ES o problemas de tolerancia con el tratamiento previo, 10 (1,9%) entraron en un EC (sin fallo de tratamiento) con un FNA y en 36 (6,7%) no se tiene recogido el motivo de prescripción del FNA (Tabla 5).

Tabla 5. Motivos de prescripción de un FNA

Motivo de inicio	N=540	%
Inicio/reinicio /intensificación* del tratamiento	167	30,9
Fallo del tratamiento	266	49,3
Entra EC**	10	1,9
Simplificación	38	7,0
No tolera o tiene efectos secundarios con tratamiento previo	23	4,3
Desconocido	36	6,7

* Se intensificó el tratamiento con un FNA en 2 pacientes.
 **Sin fallo en el tratamiento previo

2. Descripción por fármacos de los motivos de inicio

Si se analiza qué fármacos fueron con mayor frecuencia prescritos *off label* en función de cada motivo de inicio quedaría de la siguiente manera (Tabla 6): por inicio o reinicio del tratamiento AZT, NFV y 3TC. Por fallo del TAR previo, SQV, IDV y TDF. Por simplificación del TAR, TDF, ATV y FTC. Por entrada en un EC sin fallo virológico, ATV, APV y FPV y por no tolerancia al tratamiento previo o por ES del mismo, TDF, ATV y SQV.

Tabla 6. Motivo de prescripción por fármacos de los FNA

	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	10º	11º	12º	13º
Inicio/reinicio*	AZT	NFV	3TC	LPV/r	RTV	IDV	NVP	ABC	SQV	TDF	ATV	ddC	FTC
N=167	53	22	21	13	11	10	9	9	8	4	4	2	1
Fallo del TAR	SQV	IDV	TDF	ABC	ETR	LPV/r	NVP	RTV	DRV	NFV	EFV	ATV	APV
N=266	37	36	35	26	17	16	14	13	13	12	7	7	7
Entra EC**	AZT	APV	FPV	ddC	NFV	LPV/r							
N=10	3	2	2	1	1	1							
Simplificación	TDF	ATV	FTC										
N=38	25	10	3										
No tolera o ES	TDF	ATV	SQV	IDV	NFV	EFV	ABC	LPV/r	KVX				
N=23	10	4	2	2	1	1	1	1	1				

* Se intensificó el tratamiento con un FNA en 2 pacientes.

**Sin fallo en el tratamiento previo

3. Descripción por periodo de comercialización de los motivos de inicio

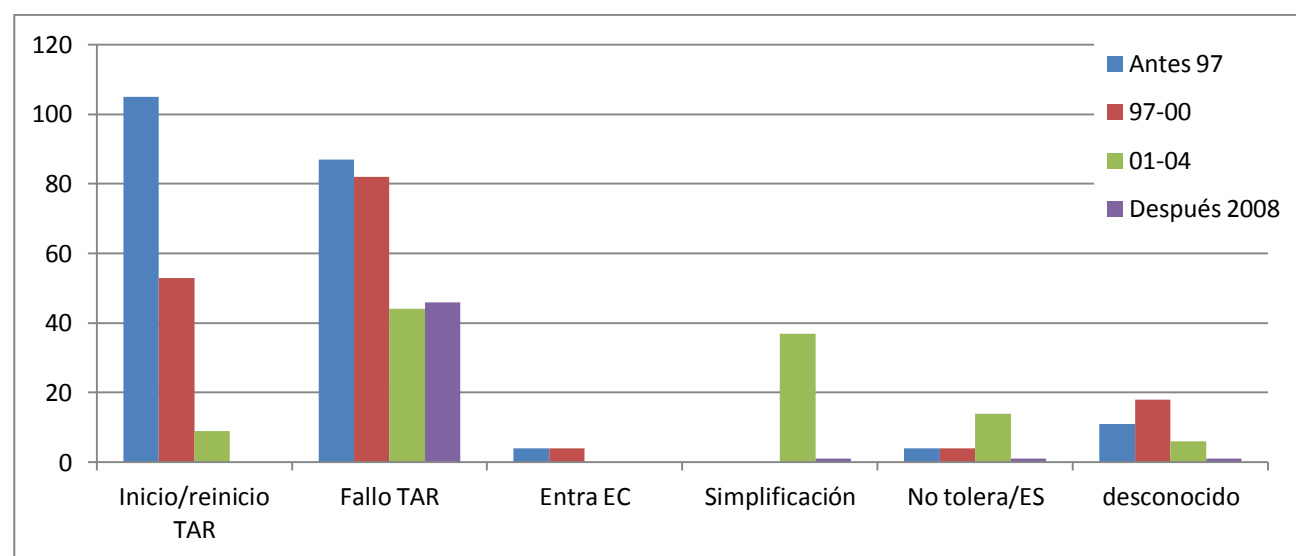
Del grupo de fármacos comercializados antes de 1997 la principal causa de prescripción *off label* fue por inicio del TAR en 105 prescripciones, seguido por 87 prescripciones por fallo del tratamiento previo, 4 prescripciones por entrada en EC sin fallo virológico y 4 por no tolerancia o ES con el tratamiento previo. Ninguna prescripción fue por simplificación del TAR (Figura 15).

Del grupo de fármacos comercializados en el periodo 1997-2000 la principal causa de prescripción *off label* fue por fallo del tratamiento previo con 82 prescripciones, seguido por inicio del TAR en 53 prescripciones, 4 prescripciones por entrada en EC sin fallo virológico y 4 por no tolerancia o ES con el tratamiento previo. Ninguna prescripción fue por simplificación del TAR.

Del grupo de fármacos comercializados en el periodo 2001-2004, la principal causa de prescripción *off label* fue por fallo del tratamiento previo con 44 prescripciones seguido por simplificación en 37 prescripciones, 14 prescripciones por no tolerancia o ES con TAR previo, 9 por inicio o reinicio del TAR y ninguna prescripción fue por entrada en EC sin fallo virológico.

Del grupo de fármacos comercializados a partir de 2008 la principal causa de prescripción *off label* fue por fallo del tratamiento previo con 46 prescripciones seguido por simplificación en un caso y no tolerancia o ES con TAR en otro caso. Ninguna prescripción de ARV fuera de registro se produjo por inicio o reinicio de tratamiento o por inclusión en un EC sin fallo virológico.

Figura 15. Motivos de inicio según periodo de comercialización del FNA



Analizando por fármacos se expone a continuación en tablas y por periodos de comercialización de los fármacos el número de prescripciones por motivo y fármaco.

Del grupo de fármacos comercializados antes de 1997 (Tabla 7), el AZT fue el fármaco más prescrito por inicio de tratamiento, SQV e IDV por fallo en el tratamiento previo, AZT por entrada en EC, y SQV e IDV por no tolerancia o ES con tratamiento previo.

Tabla 7. Comercializados antes 1997

	AZT	ddc	d4T	3TC	SQV	RTV	IDV	Total
Inicio/reinicio*	53 (32%)	2 (1%)	-	21 (12%)	8 (5%)	11 (7%)	10 (6%)	105 (63%)
Fallo del tratamiento	-	-	1 (1%)	-	37 (14%)	13 (5%)	36 (13%)	87 (33%)
Entra EC**	3 (30%)	1 (10%)	-	-	-	-	-	4 (40%)
Simplificación	-	-	-	-	-	-	-	-
No tolera/ES TAR previo	-	-	-	-	2 (9%)	-	2 (9%)	4 (18%)

* Se intensificó el tratamiento con un FNA en 2 pacientes.

**Sin fallo en el tratamiento previo

Nota: Los porcentajes expresados son sobre el total.

Del grupo de fármacos comercializados entre los años 1997 y 2000 (Tabla 8), el NFV fue el fármaco más prescrito *off label* por inicio de tratamiento, el ABC por fallo en el tratamiento y el APV por entrada en EC sin fallo virológico.

Tabla 8. Comercializados entre 1997-2000

	NVP	NFV	EFV	ABC	APV	LPV/r	Total
Inicio/reinicio*	9 (5%)	22 (13%)	-	9 (5%)	-	13 (8%)	53 (31%)
Fallo del tratamiento	14 (5%)	12 (4%)	7 (3%)	26 (10%)	7 (3%)	16 (6%)	82 (31%)
Entra EC**	-	1 (10%)	-	-	2 (20%)	1 (10%)	4 (40%)
Simplificación	-	-	-	-	-	-	-
No tolera o ES TAR previo	-	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	-	1 (4%)	4 (16%)

* Se intensificó el tratamiento con un FNA en 2 pacientes.

**Sin fallo en el tratamiento previo

Nota: Los porcentajes expresados son sobre el total.

Del grupo de fármacos comercializados entre los años 2001 y 2004 (Tabla 9) el TDF y ATV fueron los fármacos más prescritos *off label* por inicio o reinicio del tratamiento, el TDF por fallo de tratamiento, por simplificación y por no tolerancia o ES con TAR previo.

Tabla 9. Comercializados entre 2001-2004

	TDF	ENF	FTC	ATV	Total
Inicio/reinicio *	4 (2%)	-	1 (1%)	4 (2%)	9 (5%)
Fallo del tratamiento	35 (13%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	7 (2%)	44 (16%)
Entra EC**	-	-	-	-	-
Simplificación	25 (66%)	-	2 (5%)	10 (26%)	37 (97%)
No tolera o ES con TAR previo	10 (44%)	-	-	4 (17%)	14 (61%)

* Se intensificó el tratamiento con un FNA en 2 pacientes.

**Sin fallo en el tratamiento previo

Nota: Los porcentajes expresados son sobre el total.

Del grupo de fármacos comercializados a partir de 2005 (Tabla 10) la ETR y el DRV fueron los fármacos *off label* más prescritos por fallo del tratamiento y el Kivexa® por simplificación y por no tolerancia o ES con TAR previo.

Tabla 10. Comercializados a partir de 2005

	TPV	Kivexa®	DRV	MVC	RAL	ETR	Total
Inicio/reinicio*	-	-	-	-	-	-	0
Fallo del tratamiento	6 (2%)	-	13 (5%)	4 (1%)	6 (2%)	17 (7%)	46 (17%)
Entra EC**	-	-	-	-	-	0	-
Simplificación	-	1 (3%)	-	-	-	-	1 (3%)
No tolera o ES TAR previo	-	1 (4%)	-	-	-	-	1 (4%)

* Se intensificó el tratamiento con un FNA en 2 pacientes.

**Sin fallo en el tratamiento previo

Nota: Los porcentajes expresados son sobre el total.

Analizando en detalle los fármacos que se prescribieron por simplificación (Tabla 11), el TDF es el fármaco más prescrito con un total de 25 (66%) prescripciones del total de los 38 prescritos por este motivo. El 21% fue en su forma simple (Viread®) y el resto en preparados combinados 5 (13%) en forma de Truvada® y 12 en forma de Atripla® (32%). ATV fue el segundo fármaco más prescrito por simplificación con 10 (26%) prescripciones y FTC en 3 (8%) prescripciones.

Tabla 11. FNA prescritos por simplificación

Fármaco	Total	Simplificación	%
TDF	79	25	31,6%
TDF	45	8	17,8%
Truvada®	20	5	25,0%
Atripla®	14	12	85,7%
ATV	25	10	40,0%
FTC	5	3	60,0%
Total	109	38	34,8%

Evolución de respuesta al tratamiento

1. Porcentaje de pacientes con CV indetectable tras inicio de un FNA

Se conoce la CV al inicio de un FNA en 472 casos, de los cuales 61 (12,9%) estaban indetectables ya al inicio. Se observa un aumento progresivo en la proporción de pacientes con CV indetectable, a las 4-6 semanas 73 (26,8%), en la 12 semana 195 (44,8%), en la 24 semana 217 (47,4%) y en la 48 semana 217 (44,7%) (Figura 16). El porcentaje de pacientes con CV indetectable al inicio del FNA, a las 4-6, 12, 24 y 48 semanas según la familia de ARV al que pertenecen (Tabla 12):

-Los ITIAN: 27,2%, 43,4%, 62,2%, 63,7%, 61,3%.

-Los ITINN: 1,9%, 24,2%, 44,9%, 51%, 45,1%.

-Los IP no potenciados: 2,3%, 10,6%, 23,8%, 22%, 20,6%.

-Los IP potenciados: 18,8%, 33,9%, 58,5%, 67,9%, 65,9%.

-Los Otros (MVC, RAL, ENF): 0%, 14,3%, 33,3%, 66,7%, 33,3% (de este último grupo faltan datos de 3 pacientes por lo que la n es muy pequeña para comparar).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con CV indetectable a las 12 y 24 semanas, siendo mayor cuando el FNA pertenece al grupo de los ITIAN, ITINN e IP potenciados que si pertenece al grupo de IP no potenciados (62%, 45% y 59% vs 24% a las 12 semanas y 64%, 51% y 68% vs 22% a las 24 semanas, respectivamente) ($p < 0,05$).

Figura 16. Porcentaje de pacientes con CV indetectable por familia de antirretroviral tras inicio de un FNA

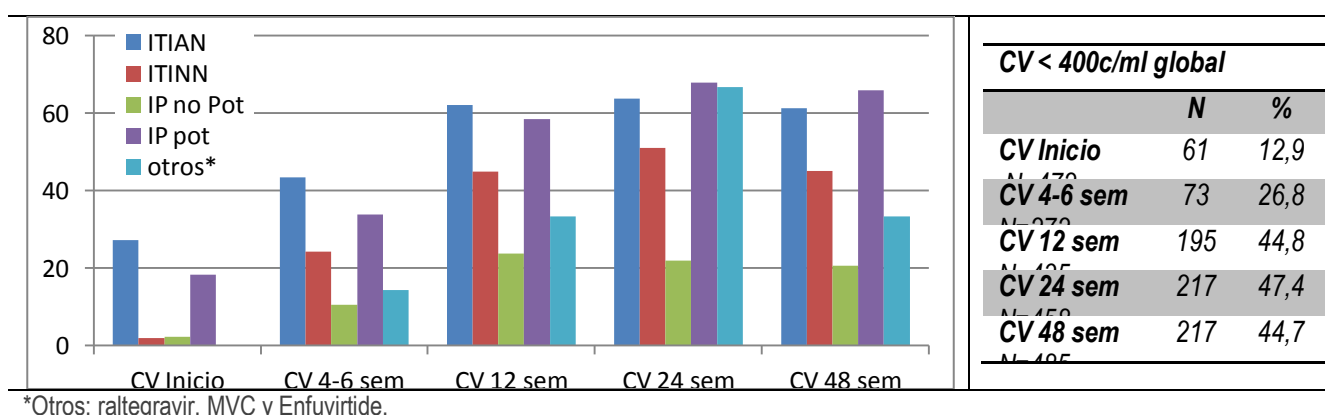


Tabla 12. Porcentaje de pacientes con CV indetectable tras inicio de un FNA por familias

Familia	ITIAN		ITINN		IP no pot		IP pot		Otros	
CV < 400 c/ml	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
CV Inicio	41	27,2	1	1,9	4	2,3	15	18,3	0	0,0
CV 4-6 semanas	33	43,4	8	24,2	10	10,6	21	33,9	1	14,3
CV 12 semanas	84	62,2*	22	44,9*	38	23,8	48	58,5*	3	33,3
CV 24 semanas	93	63,7†	25	51,0†	38	22,0	55	67,9†	6	66,7†
CV 48 semanas	98	61,3*	23	45,1*	37	20,6	56	65,9*	3	33,3†

Otros: RAL, MVC, T20. † Faltan datos en 3 pacientes

*Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en % con CV indetectable con respecto de IP no pot y otros

† Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en % con CV con respecto de IP no pot

2. Respuesta de la carga viral evaluando el descenso en logaritmos

La media y la mediana del logaritmo₁₀ de la CV al inicio, a las 4-6, 12, 24 y 48 semanas de iniciar un FNA disminuye con el tiempo siendo la mediana al inicio de 4,7 logaritmos y disminuyendo a 3,1 a las 4-6 semanas del inicio, 2,7 a las 12 semanas, 2,6 a las 24 semanas y 2,5 a las 48 semanas (Tabla 13).

Tabla 13. Evolución de la CVlog a lo largo del tiempo

	CV_{log} inicio n= 472	CV_{log} 4-6sem n= 243	CV_{log} 12sem n= 401	CV_{log} 24sem n= 416	CV_{log} 48sem n= 410
Media ± DE	4,4 ± 1,3	3,3 ± 1,2	3,1 ± 1,3	3,0 ± 1,4	2,9 ± 1,4
Mediana (rango)	4,7 (1,3-6,8)	3,1 (1,3-6,3)	2,7 (1,2-6,9)	2,6 (1,2-6,9)	2,5 (1,2-6,7)

Si analizamos el descenso medio de la CV a las 4-6, 12, 24, y 48 semanas con respecto del inicio y el número y proporción de pacientes que disminuyen la CV en más de un logaritmo con respecto del inicio (excluyendo del análisis los pacientes que tenían CV indetectable al inicio) (Tabla 14).

A las 4-6 semanas el descenso medio con respecto del inicio fue de 1,4 logaritmos, disminuyendo en más de un logaritmo₁₀ su CV un 67% de los pacientes. A las 12 semanas el descenso medio fue de 1,55 logaritmos y disminuyen más de un logaritmo un 65% de los pacientes. A las 24 semanas el descenso medio fue de 1,64 logaritmos y disminuyen en más de un logaritmo su CV un 67% de los pacientes y a las 48 semanas el descenso medio fue de 1,73 y los disminuyen en más de un logaritmo su CV un 69% de los pacientes. La media del descenso fue estadísticamente significativa en todos los casos respecto a la basal.

Tabla 14. Descenso medio y en >1 log a las 4-6, 12, 24 y 48 semanas con respecto al inicio del FNA

	Media ± DE	p	Descenso >1 log N (%)
CV_{log} inicio – CV_{log} 4-6 sem n= 220	1,40 ± 0,98	0,001	148 (67,3%)
CV_{log} inicio – CV_{log} 12sem n= 343	1,55 ± 1,20	0,001	224 (65,5%)
CV_{log} inicio – CV_{log} 24sem n= 354	1,64 ± 1,34	0,001	237 (67,1%)
CV_{log} inicio – CV_{log} 48sem 336	1,73 ± 1,37	0,001	230 (68,7%)

Analizando la respuesta al tratamiento según familias de fármacos (ITIAN, ITINN, IP no pot, IP pot y otros) se observó lo siguiente: a las 4-6 semanas se produjo descenso en más de un logaritmo₁₀ en el 67%, 66%, 63%, 75% y 71%, respectivamente. A las 12 semanas un 73%, 64%, 53%, 79% y 100%, respectivamente. A las 24 semanas un 74%, 68%, 53%, 85% y 100%, respectivamente. A las 48 semanas un 78%, 64%, 78% y 88%, respectivamente. Los ITIAN e IP potenciados disminuyeron la CV en más de un logaritmo₁₀ en más pacientes con respecto a los IP no potenciados (p<0,05) en la semana 12 y 24 semanas. Para los ITIAN estas diferencias también se encuentran a las 48 semanas (Tabla 15).

Tabla 15. Disminución de > 1 log por familias de ARV

CV _{log}	ITIAN			ITINN			IP no potenciados			IP potenciados			otros		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%
	Total	>1log		Total	>1log		Total	>1log		Total	>1log		Total	>1log	
inicio -4-6s	55	37	67	29	19	66	78	49	63	51	38	75	7	5	71
inicio-12s	89	65*	73	45	29	64	138	73	53	61	48	79*	9	9	100
inicio -24s	95	70*	74	44	30	68	144	76	53	61	52	85*	9	9	100
inicio -48s	91	71*	78	44	28	64	132	77	58	60	47	78	8	7	88

*Diferencias estadísticamente significativas (p<0,05) en disminución de la CV con respecto a los IP no potenciados.
 NOTA: La familia de ARV otros (RAL, MVC, ENF) tiene insuficiente número de casos para análisis estadístico.

Analizando por fármacos la respuesta de la CV y el descenso en más de un logaritmo, se encuentra que un número significativamente mayor de pacientes consigue reducir su CV a las 12 semanas tras iniciar 3TC y LPV/r, y de manera análoga, a las 24 semanas de iniciar 3TC, LPV/r, DRV y ETR. A las 4-6 y 12 semanas del inicio de IDV, a las 24 semanas del inicio de RTV y APV y a las 48 semanas del inicio de SQV y NVP, la CV se redujo significativamente menos, en su mayoría de ellos IP no potenciados. Para los fármacos FTC, FPV, MVC, RAL, ENF y EFV no hay suficientes pares de datos de CV para alcanzar la n necesaria y en el caso del AZT en la mayoría de los casos no se dispone de la CV al inicio (Tabla 16).

Tabla 16. Descenso > 1 log con respecto del inicio en el tiempo por fármacos

	4-6 semanas			12 semanas			24 semanas			48 semanas		
	n	%	p	n	%	p	n	%	P	n	%	p
AZT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100	ns
3TC	11	85%	ns	15	94%	<0,05	17	94%	<0,05	13	77%	ns
SQV	15	65%	ns	22	59%	ns	23	62%	ns	17	50%	<0,05 ¹
RTV	6	67%	ns	10	50%	ns	9	37%	<0,05 ¹	12	54%	ns
IDV	10	48%	<0,05 ¹	18	44%	<0,05 ¹	22	54%	ns	21	62%	ns
NVP	10	67%	ns	14	61%	ns	13	57%	ns	11	48%	<0,05 ¹
NFV	13	72%	ns	18	58%	ns	19	58%	ns	23	68%	ns
EFV	3	75%	ns	5	63%	ns	5	63%	ns*	6	75%	ns
ABC	10	59%	ns	22	67%	ns	23	66%	ns	27	79%	ns
APV	5	71%	ns	5	56%	ns	3	33%	<0,05 ¹	4	50%	ns
LPV/r	17	71%	ns	22	82%	<0,05	21	81%	<0,05	21	75%	ns
TDF	15	65%	ns	25	69%	ns	27	71%	ns	27	75%	ns
ENF	-	-	-	1	100%	ns*	1	100%	ns*	-	-	-
FTC	1	100%	ns*	3	100%	ns*	3	100%	ns*	3	100%	ns*
ATV	6	67%	ns	7	64%	ns	8	73%	ns	7	78%	ns
FPV	6	100%	ns*	8	100%	ns*	8	100%	ns*	7	100%	ns*
TPV	3	75%	ns	2	50%	ns	5	100%	ns*	3	60%	ns
DRV	6	75%	-	9	82%	ns	10	91%	<0,05	9	82%	ns
MVC	2	100%	ns*	3	100%	ns*	3	100%	ns*	2	100%	ns*
RAL	3	75%	ns	5	100%	ns*	5	100%	ns*	5	100%	ns*
ETV	6	60%	ns	10	71%	ns	12	92%	<0,05	11	85%	ns

No hay datos comparativos para ddl, ddc, d4T

¹ estadísticamente significativo hacia negativo. Menos pacientes redujeron su CV en más de un log.

*no datos suficientes para llegar al nivel de significación

3. Respuesta de los CD4 tras el inicio de un FNA

a) Analizado por familias de fármacos en niños mayores de 5 años.

Del total de niños de mayores de 5 años que iniciaron un fármaco no aprobado la media del ascenso de los CD4 a las 24 semanas fue de $129/\text{mm}^3$ y a las 48 semanas de $153/\text{mm}^3$ y aumentan en más de $50/\text{mm}^3$ los CD4 un 64% de los pacientes a las 24 semanas y un 65% a los 48 semanas. El ascenso medio tras inicio de un ITIAN a las 24 y 48 semanas fue de $77/\text{mm}^3$ y $66/\text{mm}^3$ respectivamente y aumentaron en más de $50/\text{mm}^3$ a las 24 y 48 semanas un 53 y un 49% respectivamente. El ascenso medio tras inicio de un ITINN a las 24 y 48 semanas fue de $162/\text{mm}^3$ y $199/\text{mm}^3$ respectivamente y aumentaron en más de $50/\text{mm}^3$ a las 24 y 48 semanas un 72 y un 77% respectivamente. El ascenso medio tras inicio de un IP no potenciado a las 24 y 48 semanas fue de $174/\text{mm}^3$ y $236/\text{mm}^3$ respectivamente y aumentaron en más de $50/\text{mm}^3$ a las 24 y 48 semanas un 72 y un 78% respectivamente. El ascenso medio tras inicio de un IP potenciado a las 24 y 48 semanas fue de $115/\text{mm}^3$ y $159/\text{mm}^3$ respectivamente y aumentaron en más de $50/\text{mm}^3$ a las 24 y 48 semanas un 64 y un 69% respectivamente. El ascenso medio tras inicio de un fármaco de nueva generación a las 24 y 48 semanas fue de $244/\text{mm}^3$ y $231/\text{mm}^3$ respectivamente y aumentaron en más de $50/\text{mm}^3$ a las 24 y 48 semanas un 78 y un 75% respectivamente. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el aumento medio de los CD4/ mm^3 con respecto a basal y las 24 y 48 semanas (Tabla 17).

Tabla 17. Ascenso medio y ascenso en más de $50/\text{mm}^3$ de los CD4 en niños > 5 años tras iniciar un FNA

Familias fármacos		Ascenso	p	Ascenso	p	Aumentan	%	Aumentan	%
		medio CD4 24 sem		medio CD4 48 sem		>50 CD4 24 sem		>50 CD4 48 sem	
Total	N	276	<0,05	264	<0,05	177	64,1	172	65,2
	Media±DE	129±268		153±308					
ITIAN	N	95	<0,05	98	<0,05	50	52,6	48	49,0
	Media±DE	77±317		66±367					
ITINN	N	33	<0,05	30	<0,05	24	72,3	23	76,7
	Media±DE	162±217		199±239					
IP no pot	N	83	<0,05	76	<0,05	60	72,3	59	77,6
	Media±DE	174±222		236±253					
IP pot	N	56	<0,05	52	<0,05	36	64,3	36	69,2
	Media±DE	115±262		159±276					
Otros*	N	9	ns	8	<0,05	7	77,8	6	75,0
	Media±DE	244±203		231±182					

*Otros: raltegravir, maraviroc y Enfuvirtide.

b) Analizado por familias de fármacos en niños menores de 5 años

Del total de niños de menores de 5 años que iniciaron un fármaco no aprobado la media del ascenso de los CD4 a las 24 semanas fue de 3,4% y 0,86 puntos de Z score y a las 48 semanas 3,4% y 0,9 puntos de Z score. Aumentan en más de un 5% los CD4 un 44,9 % de los pacientes a las 24 semanas

y un 50,6 % a las 48 semanas. El ascenso medio del Z score tras inicio de un ITIAN a las 24 y 48 semanas fue de 0,27 y -0,01 respectivamente y aumentaron en más de un 5% a las 24 y 48 semanas un 34 y un 37% respectivamente. El ascenso medio del Z score de CD4 tras inicio de un ITINN a las 24 y 48 semanas fue de -0,39 y -0,35 respectivamente y aumentaron en más de un 5% sus CD4 a las 24 y 48 semanas un 42 y un 46% respectivamente. El ascenso medio del Z score de CD4 tras inicio de un IP no potenciado a las 24 y 48 semanas fue de 1,66 y 2,02 respectivamente y aumentaron en más de un 5% sus CD4 a las 24 y 48 semanas un 53 y un 66% respectivamente. El ascenso medio del Z score tras inicio de un IP potenciado a las 24 y 48 semanas fue de 0,72 y 1,02 respectivamente y aumentaron sus CD4 en más de un 5% a las 24 y 48 semanas un 56 y un 50% respectivamente. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el aumento medio del Z score de los CD4 cuando se mira el total de las prescripciones y por familias de fármacos comparando el inicio con las 24 y 48 semanas (Tabla 18).

Tabla 18. Ascenso medio y ascenso en más de 5% de los CD4 en niños < 5 años tras iniciar un FNA

		Ascenso medio CD4 24 sem	p	Ascenso medio CD4 48 sem	p	Sube >5% CD4 24 sem	%	Sube >5% CD4 48 sem	%
Total (n=211)	N	158		156					
	(%)	3,4±11,1		3,4±14,3					
	Absoluto	212±913	<0,05	129±1171	<0,05	71	44,9	79	50,6
	Z score	0,86±2,04		0,9±2,60					
ITIAN (n=88)	N	62		63					
	(%)	0,9±11,0		-1,3±15,6					
	Absoluto	84±867	<0,05	-137±1201	<0,05	21	33,9	23	36,5
	Z score	0,27±1,38		-0,01±2,24					
ITINN (n=16)	N	12		13					
	(%)	-0,5±14,4		0,3±15,7					
	Absoluto	-179±1247	<0,05	-271±1179	<0,05	5	41,7	6	46,2
	Z score	-0,39±1,84		-0,35±2,83					
IP no pot (n=84)	N	66		62					
	(%)	6,4±9,8		8,8±11,6					
	Absoluto	435±888	<0,05	489±1113	<0,05	35	53,0	41	66,1
	Z score	1,66±2,25		2,02±2,58					
IP pot (n=23)	N	18		18					
	(%)	3,6±12,0		3,4±10,4					
	Absoluto	79±796	<0,05	67±988	<0,05	10	55,6	9	50,0
	Z score	0,72±2,35		1,02±2,21					

Ascenso en %, absoluto y del Z score expresado como media y desviación estándar

Descripción del perfil de efectos secundarios

1. Descripción general y tipo de los efectos secundarios observados

Hay datos de ES tras 441 de las 540 prescripciones *off label*. Tras 151 (34,3%) prescripciones de un FNA se produjo algún efecto secundario. La mayoría (52%) fueron de tipo gastrointestinal, seguido por afectación de músculo o hueso (13%), nefrológico (9%), piel y mucosas (7%), hematológicos (7%) y trastornos del metabolismo graso (6,6%) (Tabla 19).

Tabla 19. Distribución según el tipo de efecto secundario

Efectos secundarios	N	% de ES	% del Total (n=441)
<i>Gastrointestinal*</i>	78	51,7	17,7
<i>Nefrológico</i>	14	9,3	3,2
<i>Piel y mucosas</i>	11	7,3	2,5
<i>Hueso y músculo</i>	20	13,3	4,5
<i>Metabolismo graso**</i>	10	6,6	2,3
<i>Hematológicos</i>	11	7,3	2,5
<i>Otros***</i>	7	4,6	1,6
Total	151	100,0	34,3

*Incluye alteraciones hepatobiliares y pancreatitis.

**Datos de distribución anormal de la grasa.

***ES neurológicos más un caso de ginecomastia

Cuando se analiza en detalle el tipo de efecto secundario y los fármacos que más frecuentemente los han inducido, los datos se distribuyen de la siguiente manera (Tabla 20).

Se produjeron ES gastrointestinales tras 78 (17,7%) prescripciones *off label*. Lo más frecuentemente observado fueron las náuseas y vómitos que se produjeron tras 30 (6,8%) de las prescripciones y el fármaco que más lo produjo fue SQV en 11 casos. Se observó diarrea tras 28 (6,4%) prescripciones, siendo el fármaco que más lo indujo NFV, en 10 casos seguido de ABC en 5. Se observó dolor abdominal tras 3 (0,7%) prescripciones *off label* de AZT, RTV y RAL, respectivamente. Se produjo hepatitis tras 4(0,9%) prescripciones por AZT, APV, TDF y DRV con un caso cada uno. Se objetivó hiperbilirrubinemia tras 12 prescripciones (2,5%), 11 de los casos tras el inicio de ATV. Hubo un caso de pancreatitis tras iniciar NFV.

Se produjeron ES nefrológicos tras 14 (3,2%) prescripciones. Lo más observado fue la alteración de la función renal tras 9 (2%) prescripciones, el fármaco con el que más se asoció fue IDV (7 casos). Se documentó microalbuminuria tras 2 (0,45%) prescripciones, en ambos casos en relación con TDF. Se observó nefrolitiasis tras 3 (0,7%) prescripciones, 2 casos tras el uso de IDV y uno tras ATV.

Se produjeron ES que afectan piel y mucosas tras 11(2,5%) prescripciones. Se observaron 10 (2,3%) casos de exantema 4 tras NVP y 2 tras ABC. Hubo un caso de xerostomía tras ETV.

Se produjeron ES que afectaban hueso tras 19 (4,3%) del total de prescripciones, 17 (3,8%) de los casos de osteopenia/ osteoporosis fue tras un régimen que incluía TDF. Hubo un caso de miositis tras MVC.

Se produjo distribución anormal de la grasa tras 10 (2,2 %) de las prescripciones (teniendo en cuenta solo los casos en los que el clínico documenta en la historia que lo asocia a dicho fármaco) y hubo 11 (2,5%) casos de toxicidad hematológica, 4 de ellos tras inicio de AZT.

Se produjeron 4 casos de neuropatía periférica (SQV, ABC, DRV, ETV), un caso de cefalea, un caso de ginecomastia unilateral y un caso de pesadillas tras EFV.

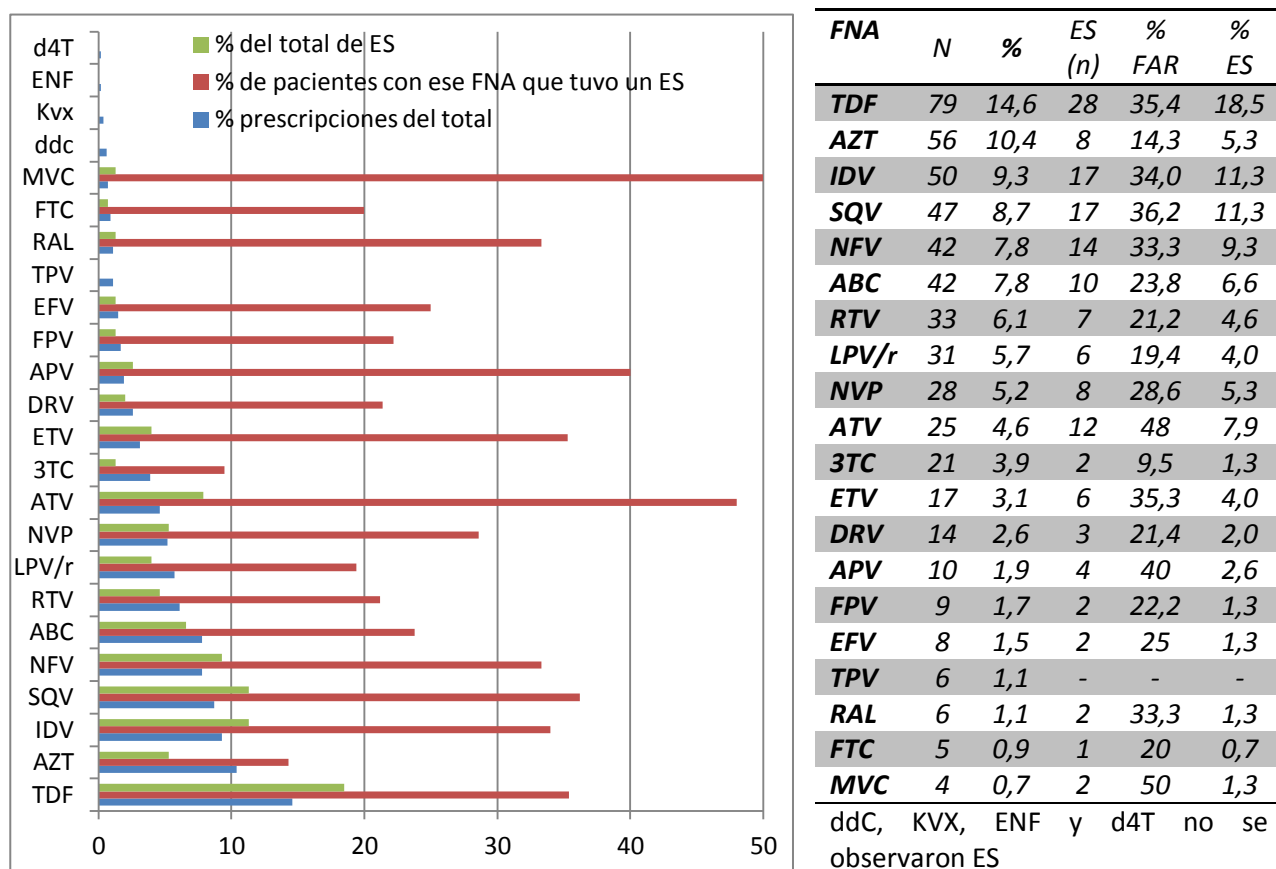
Tabla 20. Efectos secundarios tras la toma de un FNA: fármacos y número de casos que produce cada uno (n)

Efectos secundarios	N	Frecuencia de Efecto secundario por fármaco
Gastrointestinal	78	
Diarrea	28	NFV(10), ABC(5), SQV(3), LPV/r(3), RTV(2), NVP(2), AZT(1), 3TC(1), EFV(1)
Náuseas/vómitos	30	SQV(11), RTV(4), TDF(4), IDV(3), NFV(2), AZT(1), NVP(1), APV(1), LPV/r(1), FPV(1), ETV(1)
Dolor abdominal	3	AZT(1), RTV(1), RAL(1)
Hepatitis	4	AZT(1), APV(1), TDF(1), DRV(1)
Hiperbilirrubinemia	12	ATV(11), IDV(1)
Pancreatitis	1	NFV(1)
Nefrológicos	14	
Alteración de la función renal	9	IDV(7), TDF(1), ETV(1)
Micro albuminuria	2	TDF(2)
Nefrolitiasis	3	IDV(2), ATV(1)
Piel y mucosas	11	
Exantema/reacción hipersensibilidad	10	NVP(4), ABC(2), IDV(1), NFV(1), DRV(1), ETV(1)
xerostomía	1	ETV(1)
Hueso y músculo	20	
Osteopenia/osteoporosis	19	TDF(17), FTC(1), FPV(1)
Miositis aumento de la CPK	1	MVC (1)
Distribución anormal de la grasa	10	SQV(2), ABC(2), APV(2), IDV(1), NVP(1), LPV/r(1), TDF(1)
Toxicidad hematológica	11	AZT(4), IDV(2), 3TC(1), LPV/r(1), RAL(1), MVC(1), ETV(1)
Otros	7	
Ginecomastia unilateral	1	TDF(1)
Cefalea	1	TDF(1)
Neuropatía	4	SQV(1), ABC(1), DRV(1), ETV(1)
Pesadillas	1	EFV(1)
	15	
Total	1	

En la Figura 17 se expone por cada fármaco el porcentaje de prescripciones del total de FNA que representa, el porcentaje de pacientes que con cada fármaco tuvo algún efecto secundario y el porcentaje del total de ES que representa. El TDF fue el FNA más prescrito con 79 prescripciones que representa un 14,6% del total de FNA. Tuvieron ES 28 pacientes que son el 35,4% del total de pacientes que tomaron TDF *off label* y el 18,5% del total del número de eventos adversos.

El MVC tuvo ES en el 50% (2 de las 4 prescripciones recogidas) de los pacientes a los que se prescribió y el ATV en el 45% pero sólo representan el 1,8% y 7,9% del total de eventos adversos totales.

Figura 17. Representación de la proporción de ES que produce cada fármaco



2. Efectos secundarios en función de si los fármacos estaban aprobados por la FDA en el momento de su prescripción.

De las 441 prescripciones, 341 (77%) no tenía aprobación por la FDA y en este grupo se produjeron 115 (34%) eventos adversos frente a 36 (36%) que se produjeron en el grupo que si lo tenía ($p>0,05$).

Tabla 21). No hay diferencias estadísticamente significativas en el número de ES que se produjeron en el grupo que estaba aprobado por la FDA con respecto al que no lo estaba ($p>0,05$).

Tabla 21. Distribución de los ES según aprobación por la FDA en el momento de la aprobación

	Total		No aprobado		Si aprobado		
Efectos secundarios	N= 441	%	N= 341	%	N= 100	%	p
	151	34,2	115	34%	36	36%	
Gastrointestinal*	78	17,7	55	16%	23	23%	ns
Nefrológico	14	3,2	12	4%	2	2%	ns
Piel y mucosas	11	2,5	6	2%	5	5%	ns
Hueso y músculo	20	4,5	19	6%	1	1%	ns
Metabolismo graso	10	2,3	7	2%	3	3%	ns
Hematológicos	11	2,5	10	3%	1	1%	ns
Otros**	7	1,6	6	2%	1	1%	ns

*Incluye alteraciones hepato biliares y pancreatitis. **ES neurológicos más un caso de ginecomastia

Descripción de los motivos de suspensión de los fármacos prescritos *off label*.

1. Descripción global de los motivos de suspensión de un fármaco no aprobado

De las 540 FNA que se prescribieron, 189 no fueron suspendidos durante el periodo del estudio. De los 351 FNA que se suspendieron en este periodo 196 (56%) fue por fallo en el tratamiento, 41 (12%) por ES, 41(12%) por interrupción del tratamiento, bien de manera estructurada por decisión médica, o por decisión de los padres, 19 (5%) por simplificación, 18 (5%) por imposibilidad para tomar el fármaco bien por su sabor o por su forma de presentación no apropiada para la edad del niño y el 19 (5%) casos se desconoce la causa de la suspensión (Tabla 22).

Tabla 22. Motivo de suspensión de un FNA

Motivo de suspensión	N=351	%
Fallo tratamiento	196	55,8
Efecto secundario	41	11,7
Interrupción tratamiento*	41	11,7
Simplificación	19	5,4
Imposibilidad para tomar por sabor/presentación	18	5,2
Evitar toxicidad**	17	4,8
Desconocido	19	5,4

* 7 entraron en un EC y 2 porque no alcanzaba niveles del fármaco.

**En este grupo entran los 9 que suspendieron por la retirada del NFV del mercado y 1 por embarazo

2. Descripción de los motivos de suspensión de un FNA en función de si estaba aprobado por la FDA.

Los motivos de suspensión se conocen en 521 de las prescripciones, de las cuales 402 no estaban aprobados por la FDA y 119 si lo estaban. En el grupo de prescripciones que sí tenía la aprobación de la FDA había una proporción significativamente mayor de fármacos prescritos *off label* que no habían sido suspendidos a la fecha de cierre del estudio (Tabla 23).

Tabla 23. Motivo de suspensión de un FNA en función de aprobación por la FDA

Motivo de suspensión de los FNA	Aprobado por la FDA				p
	No		Si		
	n= 402	%	n= 119	%	
Fallo tratamiento	158	39,3	38	31,9	ns
Efecto secundario	33	8,2	8	6,7	ns
Interrupción tratamiento*	34	8,4	7	5,8	ns
Simplificación	16	4,0	3	2,5	ns
Imposibilidad para tomar por sabor/presentación	14	3,5	4	3,4	ns
Evitar toxicidad**	11	2,7	6	5,0	ns
No suspensión del fármaco	136	33,8	53	44,5	0,042

* 7 entraron en un EC y 2 porque no alcanzaba niveles del fármaco.

**En este grupo se incluyen los 9 que suspendieron el fármaco por la retirada del NFV del mercado y 1 por embarazo

Se desconoce el motivo de suspensión en 14 casos del grupo no aprobado por la FDA y en 5 del aprobado

* 7 entraron en un EC y 2 porque no alcanzaba niveles del fármaco.

**En este grupo se incluyen los 9 que suspendieron el fármaco por la retirada del NFV del mercado y 1 por embarazo
Se desconoce el motivo de suspensión en 14 casos del grupo no aprobado por la FDA y en 5 del aprobado

3. Análisis de los diferentes motivos de suspensión

a) Pacientes que suspendieron el FNA por un efecto secundario.

De los 41 pacientes que suspendieron un FNA por la aparición de un evento adverso, 33 no estaban aprobados por la FDA en el momento de su prescripción, si bien, no fue significativo. A continuación se expresa en una tabla los diferentes ES y los fármacos a los que se asociaron. Alteración en los lípidos fue el motivo de suspensión por efecto adverso más frecuente tras 12 (29%) de las prescripciones. Se suspendió por ES gastrointestinales un 22% (9) de las prescripciones. Se suspendió por toxicidad hematológica en 4 (10%) casos, ninguno de los fármacos estaba aprobado por la FDA; los casos se distribuyen de la siguiente manera: trombopenia por IDV en un caso, neutropenia por IDV en un caso y anemia grave por AZT en 2 casos. Un paciente recibió transfusión de hemoderivados. En los 8 (20%) casos en que se suspendió el FNA por toxicidad renal, en 7 no tenían aprobación por la FDA y se distribuyen de la siguiente manera: Alteración de la función renal por IDV en 4 casos, litiasis renal por IDV en 2 casos y por ATV en un caso, nefrocalcinosis y alteración de la función renal por IDV en un caso. Se suspendió un FNA por hiperbilirrubinemia en 2 (5%) casos, uno por ATV y otro por IDV, en este último caso el paciente tenía enfermedad de Gilbert de base (Tabla 24).

Tabla 24. Efecto secundario que llevó a la suspensión de un FNA y fármacos suspendidos

Efecto secundario	N	Fármacos	Aprobado FDA		p
			No	Si	
Alteración Lípidos	12	LPV/r (2), APV (2), NFV (2), IDV(2), RTV, FPV, NVP, ABC	9	3	ns
Gastrointestinal	9	NFV (3), RTV(2), AZT(2), SQV, IDV	8	1	ns
Hematológico	4	IDV (2), AZT (2)	4	-	ns
Toxicidad renal.	8	IDV (7), ATV	7	1	ns
Osteoporosis	2	TDF(2)	2	-	ns
Exantema	3	ABC (2), NVP	1	2	ns
Hiperbilirrubinemia	2	IDV, ATV	1	1	ns
Hepatitis	1	TDF	1	-	ns
Total	41		33	8	ns

(i) número de eventos adversos para ese fármaco

b) Pacientes que suspendieron el FNA por interrupción del tratamiento.

De los 41 pacientes que interrumpieron el tratamiento con un FNA, 34 (83%) tampoco tenía aprobación por la FDA. La causa más descrita de interrumpir el tratamiento fue por la mala adherencia en 14 (34%) casos. La segunda más descrita fue la interrupción programada del tratamiento con 10 (24%) casos. La tercera más descrita fue la decisión de los padres/tutores en 9 (22%) casos. En 6 (15%) pacientes fue suspendido por la entrada en un EC, la mayoría estando en tratamiento con NFV y en 2 (5%) pacientes se suspende porque no se alcanzan niveles terapéuticos adecuados (FPV y NFV). Los diferentes motivos de suspensión y los fármacos que fueron interrumpido quedan expuestos en la (Tabla 25). No se observan diferencias estadísticamente significativas en los motivos de suspensión cuando se compara si estaban aprobados o no por la FDA.

Tabla 25. Motivos de interrupción del tratamiento de un FNA

Efecto secundario	n	Fármacos	Aprobado FDA		p
			No	Si	
Mala adherencia	14	AZT(4), TDF(3), SQV (2), NFV(2), NVP, RTV, ABC	12	2	ns
Decisión padres/tutor	9	AZT (5), ABC (2), 3TC, LPV/r	9	-	ns
Interrupción programada del tto	10	ABC(3), 3TC(2), SQV, LPV/r, NFV, TDF, NVP	6	4	ns
Entra en un EC*	6	NFV(3), FTC, NVP, 3TC	5	1	ns
No alcanza niveles del FNA	2	FPV, NFV	2	-	ns
Total	41		34	7	

*Penta 11 entran 2 pacientes que es un EC de interrupción programada del tratamiento vs continuar

c) Pacientes que suspendieron el FNA por imposibilidad para tomar.

Se dispone de datos de formulación del tratamiento de 355 prescripciones, 18 FNA fueron suspendidos por rechazo en su toma. De estos 18, 11 (61%) no lo pudieron tomar por imposibilidad para tragar el fármaco que en todos los casos presentaban forma sólida. En 10 de los casos tampoco contaba con la aprobación de la FDA. El fármaco que más se suspendió por imposibilidad para tragarlo fue SQV que se suspendió en 8 pacientes, representando el 44,4% de las suspensiones por imposibilidad para

tomar el fármaco. Los fármacos interrumpidos en relación al sabor o por náuseas fueron RTV, NFV, TDF y NVP.

La media y mediana de edad de los pacientes que no podían tragar las formas sólidas de presentación fue de $6,8 \pm 3,8$ y 5,35 (3-14,3) años, respectivamente y la media y mediana de edad de los 230 pacientes a los que fueron prescritos fármacos en forma sólida fue de $10,8 \pm 4,6$ y 11,44 (0,2-17,9) años, respectivamente siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

La media y mediana de edad de los pacientes en que el FNA fue suspendido por problemas con el sabor o por náuseas fue de $4,1 \pm 2,8$ y 4,9 (0,07-8,9) años, respectivamente mientras que la media y mediana de edad de los pacientes en los que se conoce la forma de presentación fue de $7,9 \pm 5,7$ y 7,6 (0-17,9) años, respectivamente (Tabla 26), siendo estas diferencias no significativas.

Tabla 26. Motivo de suspensión por imposibilidad para tomar el fármaco en función de aprobación por FDA y edad media

Motivo no tolera FNA	n	Fármacos	Forma de presentación		Apr FDA			Edad Media	Media Edad global	p
			líquida	Sólida	No	Si	p			
No traga	11	SQV(8), IDV(2), ATV	-	11	10	1	ns	$6,8 \pm 3,8$	$10,8 \pm 4,6^*$	0,005
Problema con sabor/náuseas	7	RTV(3), NFV(2), TDF, NVP	6	1	4	3	ns	$4,1 \pm 2,8$	$7,9 \pm 5,7^{**}$	0,08
Total	18		6	12	14	4				

*Edad media de los 230 que tomaron FNA en forma sólida

**Edad media de los 355 que tomaron FNA en forma sólida y líquida

Descripción de datos de dosis

De las 540 prescripciones de FNA se dispone de datos de dosificación en 318 casos. De los cuales 253 (79,5%) de las prescripciones tenían la dosificación correcta (75-125% de la dosificación que correspondía por peso) y 65 (20,5%) de los FNA tuvieron dosificación errónea. Fueron infradosificados 32 (10,1%) (<75% de la dosis que correspondía por peso) y 33 (10,4%) fueron sobredosificados (>125% de la dosis que correspondía por peso). Tomando como correcta la dosis que finalmente se aprobó/recomendó para ese fármaco.

De los 32 pacientes infradosificados 16 (50%) tuvieron fallo en el tratamiento vs 66 (26%) en el grupo que tuvo la dosificación correcta, esto fue estadísticamente significativo ($p = 0,009$). No tenían aprobación por la FDA 31 (97%) de los fármacos infradosificados versus 196 (77%) que si tenía la aprobación en el grupo que tenía la dosificación correcta, esto resultó estadísticamente significativo ($p < 0,05$) (Tabla 27).

Tabla 27. Aprobación por FDA y fallo de tratamiento en paciente infradosificados vs los que recibieron dosis correcta

	Infradosificado n=32	%	Dosis adecuada n= 253	%	p
No aprobado FDA	31	97%	196	77%	0,019
Fallo de tratamiento	16	50%	66	26%	0,009

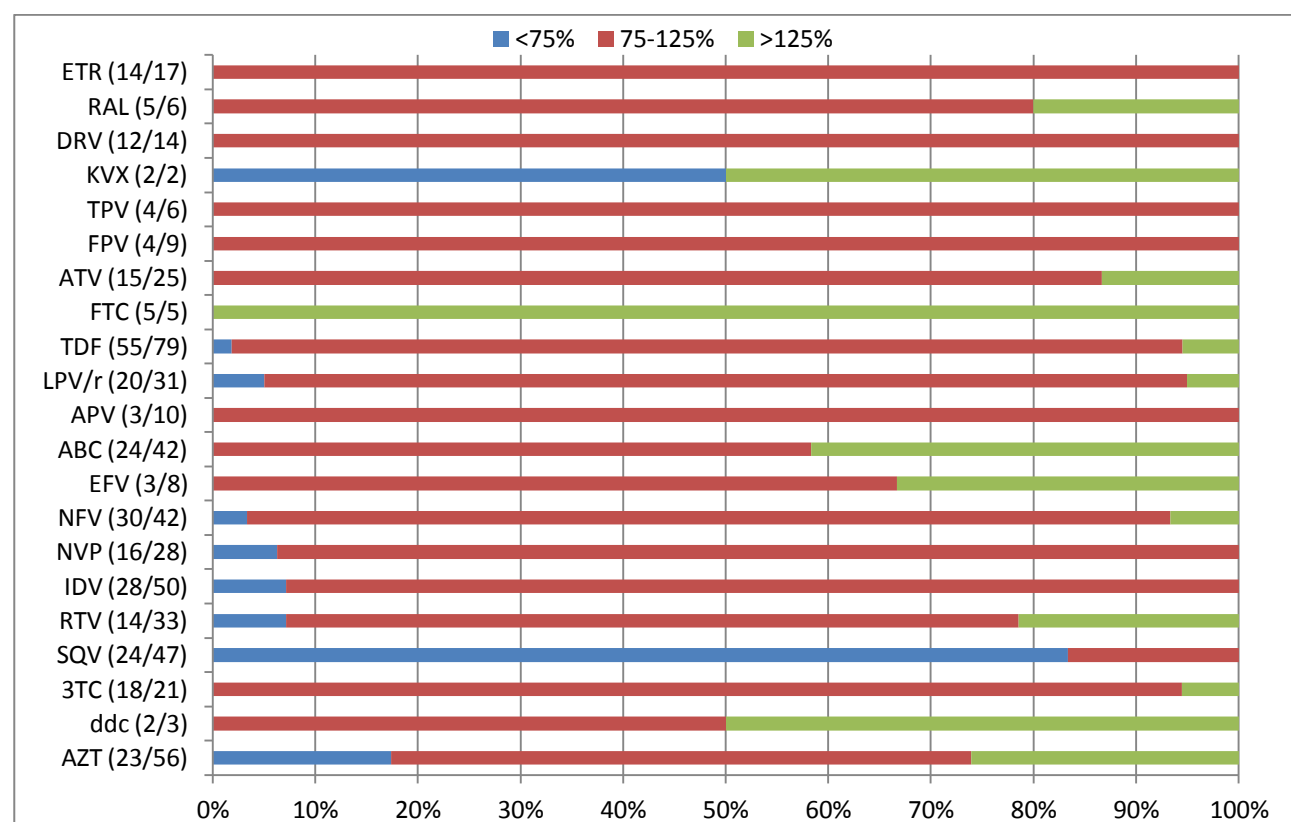
De los 33 pacientes sobredosificados, 5 (15%) tuvo algún ES vs 80 (32%) en el grupo que recibió una dosificación correcta, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. No tenían aprobación por la FDA 18 (54%) de los fármacos versus 196 (77%) en el grupo que recibió la dosificación adecuada (p=0,008) (Tabla 28).

Los datos de dosificación fármaco a fármaco quedan expuestos en la (Tabla 29).

Tabla 28. Aprobación por FDA y fallo de tratamiento en paciente sobredosificados vs los que recibieron dosis correcta

	Sobredosificado n=33	%	Dosis adecuada n= 253	%	p
No aprobado FDA	18	54%	196	77%	0,008
Efectos secundarios	5	15%	80	32%	ns

Tabla 29. Dosificación fármaco a fármaco



(n/n): número de prescripciones de los que se dispone de datos de dosis/ total de prescripciones. No se dispone de datos de dosificación para MVC, ENF y d4T.

Perfil de mutaciones de resistencia en pacientes con fracaso terapéutico.

Un total de 196 fármacos fueron suspendidos por fracaso terapéutico. Se dispone de secuencias *pol* de los virus para identificar mutaciones de resistencia de 168 (86%) pacientes que tomaban estos fármacos. No tenían mutaciones de resistencia 33 (20%) y 135(80%) presentaron virus con mutaciones a alguna familia de fármacos ARV. Estudios pre predicción de susceptibilidad fenotípica de resistencias empleando las secuencias virales mostraron que de esos 135 virus, la mayoría (107, 64%) presentaron un alto nivel de resistencia a alguno de los fármacos ARV, 16 (10%) nivel intermedio y 12 (7%) bajo nivel de resistencia (**Tabla 30**). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de fármacos que tenían aprobación por la FDA y el que no lo tenía en nivel de resistencia en el momento de suspender el fármaco.

Tabla 30. Nivel de resistencia en virus recuperados de 168 pacientes con prescripción los fármaco off -label según su aprobación por la FDA

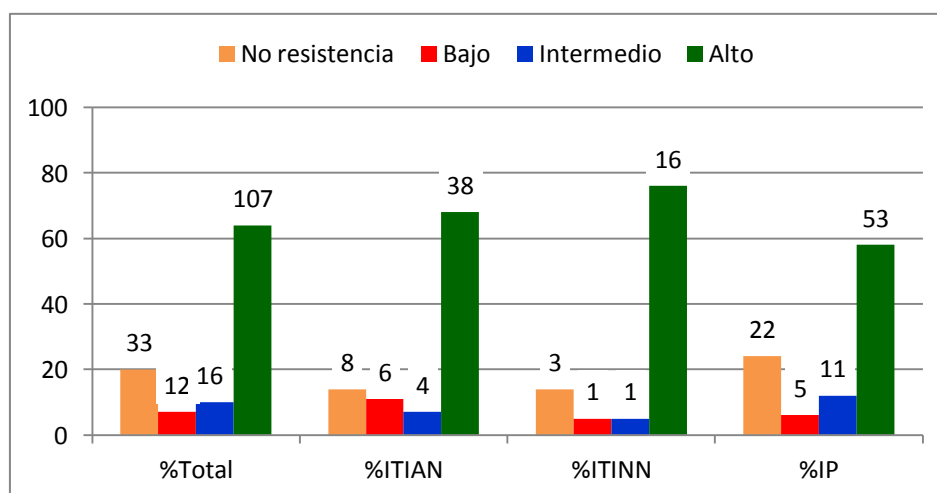
Nivel de resistencia	Global (n=168)		Aprobado FDA				p
	nº	%	No (n=132)		Sí (n=36)		
			nº	%	nº	%	
No	33	20	28	21	5	14	ns
Bajo	12	7	10	8	2	6	ns
Intermedio	16	10	14	11	2	6	ns
Alto	107	64	80	61	27	75	ns

ns: no significativo

1. Descripción del perfil de mutaciones de resistencia por familia de fármacos

Fueron suspendidos por alto nivel de resistencia un total de 38 (68%) fármacos de la familia de ITIAN, 16 (78%) ITINAN y 53 (58%) IP (**Figura 18**).

Figura 18 Niveles de resistencias encontradas para cada familia de fármacos ARV.



Las columnas representan el % del total de secuencias. El número encima de las columnas representa el número de secuencias para cada caso.

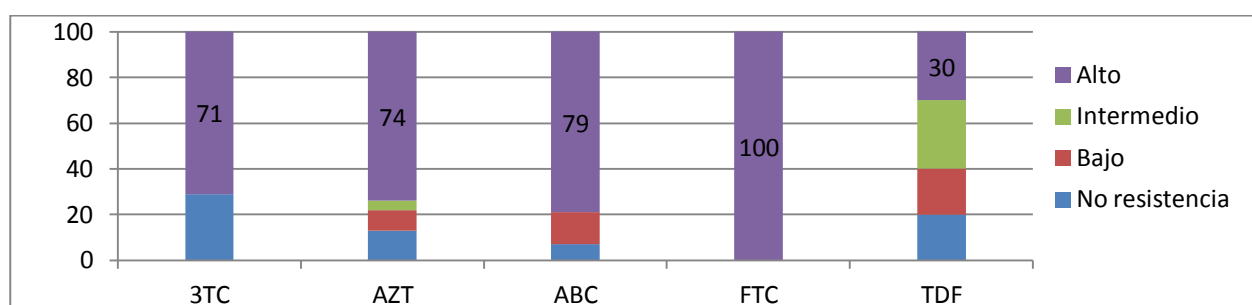
a) *Niveles de resistencia y mutaciones de resistencia encontrados en los pacientes que suspendieron un ITIAN por fallo de tratamiento*

De los 56 ITIAN que se suspendieron por fallo de tratamiento el 68% (3TC 71%, AZT 74%, ABC 79%, FTC 100% y TDF 30%) tenían alto nivel de resistencia al fármaco suspendido (**Figura 19A**)

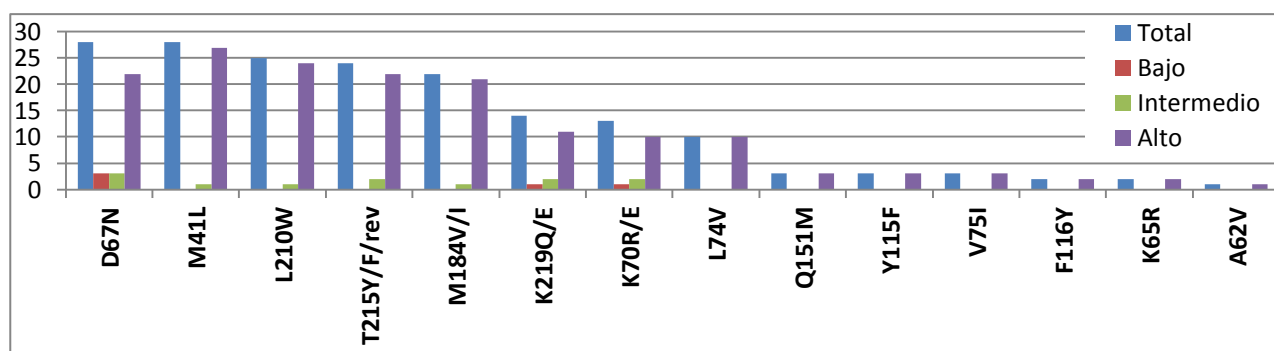
Las mutaciones encontradas en el conjunto del grupo fueron D67N (28), M41L (28), L210W (25), T215Y/F/rev (24), M184V/I (22), K219Q/E (14), K70R/E (13), y L74V (10) (**Figura 19B**). En la **Figura 19C** se representan las mutaciones de resistencia encontradas por cada fármaco de la familia.

Figura 19. Mutaciones encontradas en los pacientes que suspendieron un ITIAN por fallo del tratamiento

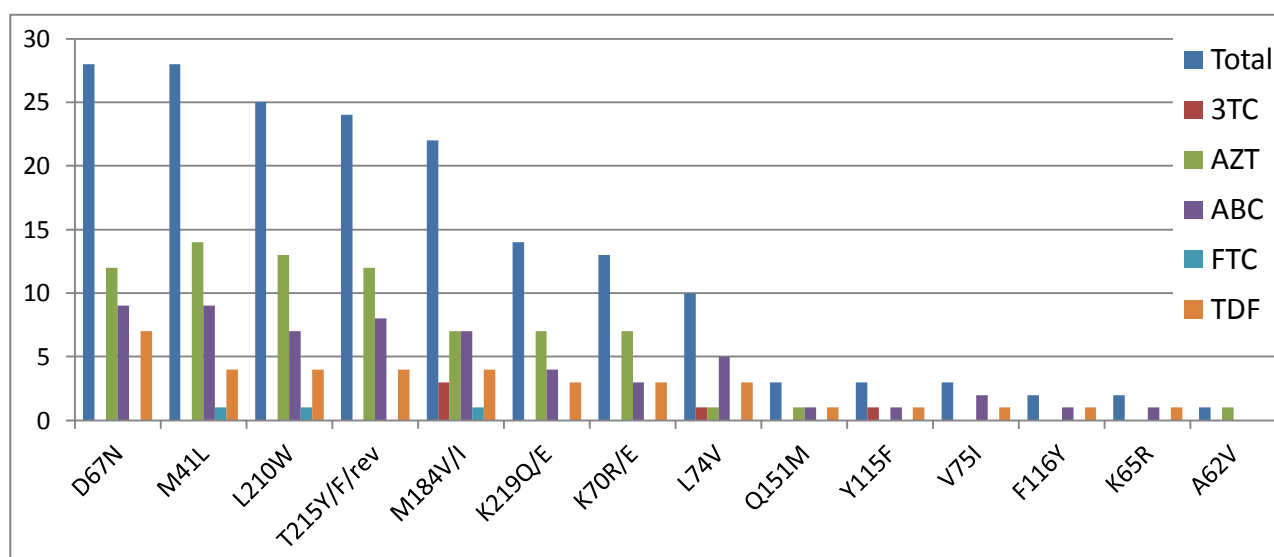
A. Nivel de resistencia de los diferentes fármacos del grupo ITIAN en el momento de interrupción.



B. Mutaciones de resistencia encontradas en el grupo de ITIAN según listados IAS-USA, 2011.



C. Mutaciones de resistencia en el total de la familia de ITIAN y por fármacos de la familia



b) Niveles de resistencia y mutaciones de resistencia encontrados en los pacientes que suspendieron un ITINN por fallo de tratamiento

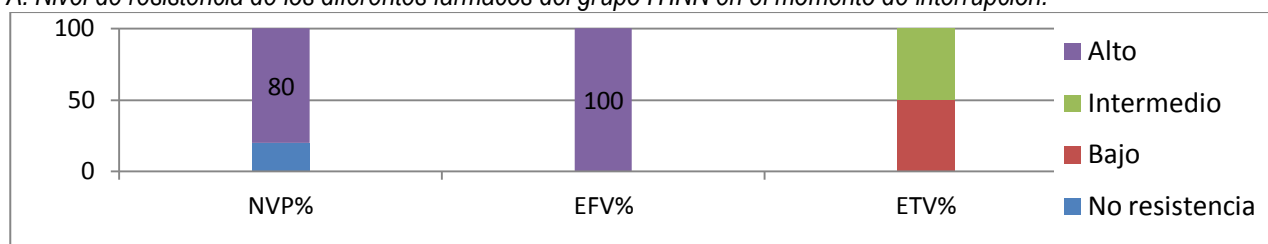
De los 21 ITINN que se suspendieron por fallo de tratamiento el 78% (NVP 80%, EFV 100% y ETV 0%) tenían alto nivel de resistencia al fármaco suspendido (**Figura 20A**).

Las mutaciones encontradas en el conjunto del grupo fueron G190S/A (8), Y181C/I/V (6), K103N (6), K101E/H/P (2), L100I (1), A98G (1), V106M/A/I (Figura 20B).

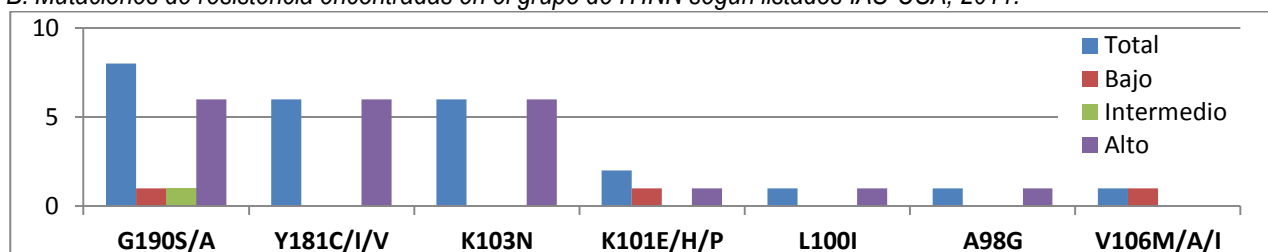
En la **Figura 20C** se representan las mutaciones de resistencia encontradas a cada fármaco de la familia en el momento de la suspensión: NVP: Y181C/I/V (5), G190S/A (4), K103N (4), K101E/H/P (1), A98G (1). EFV: G190S/A (2), K103N (2), Y181C/I/V (1), L100I (1). ETV: G190S/A (2), K101E/H/P (1), V106M/A/I (1).

Figura 20. Mutaciones encontradas en los pacientes que suspendieron un ITINN por fallo del tratamiento

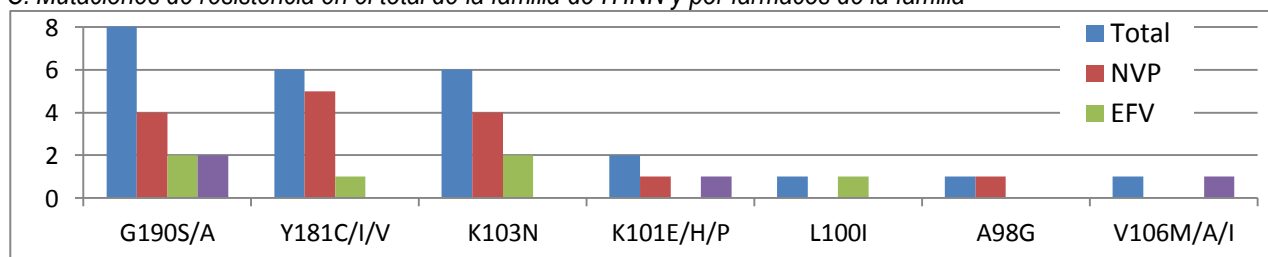
A. Nivel de resistencia de los diferentes fármacos del grupo ITINN en el momento de interrupción.



B. Mutaciones de resistencia encontradas en el grupo de ITINN según listados IAS-USA, 2011.



C. Mutaciones de resistencia en el total de la familia de ITINN y por fármacos de la familia



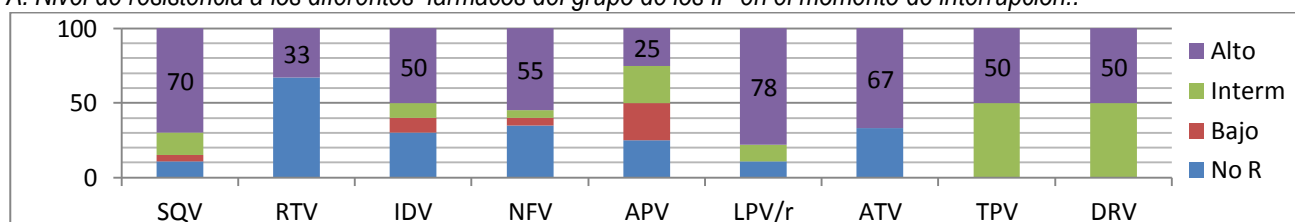
c) Niveles de resistencia y mutaciones de resistencia encontrados en los pacientes que suspendieron un IP por fallo de tratamiento.

De los 91 IP que se suspendieron por fallo de tratamiento el 58% (SQV 70%, RTV 33%, IDV 50%, NFV 55%, APV 25%, LPV/r 78%, ATV 67%, TPV 50%, DRV 50%) tenían alto nivel de

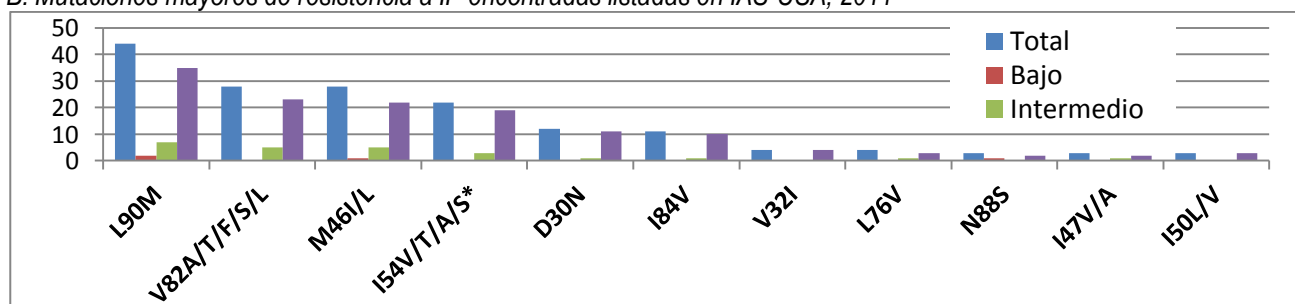
resistencia al fármaco suspendido (**Figura 21A**). Las mutaciones mayores de resistencia encontradas en el conjunto del grupo fueron L90M (44), M46I/L (28), V82A/T/F/S/L (28), I54V/T/A/S (22), D30N (12), I84V (11), V32I (4), L76V (4), N88S (3), I50L/V (3) y I47V/A (3). Las mutaciones menores encontradas fueron L10V/I/R/F/C (33), A71V/I/T/L (33), L33I/V/F (17), K43T (15), N88D (11), G73C/S/T/A (9), F53L/Y (8), L24I (8), Q58E (7), V11I (4), L63P (2) y T74P (2) (**Figura 21B y C**). E la **Figura 21D** se representan las mutaciones de resistencia encontradas por cada fármaco de la familia

Figura 21 Mutaciones encontradas en los pacientes que suspendieron un IP por fallo del tratamiento

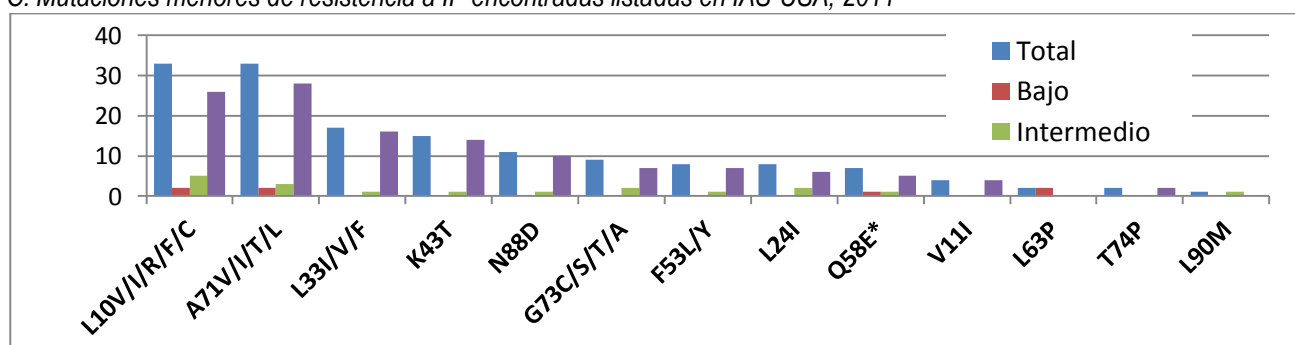
A. Nivel de resistencia a los diferentes fármacos del grupo de los IP en el momento de interrupción..



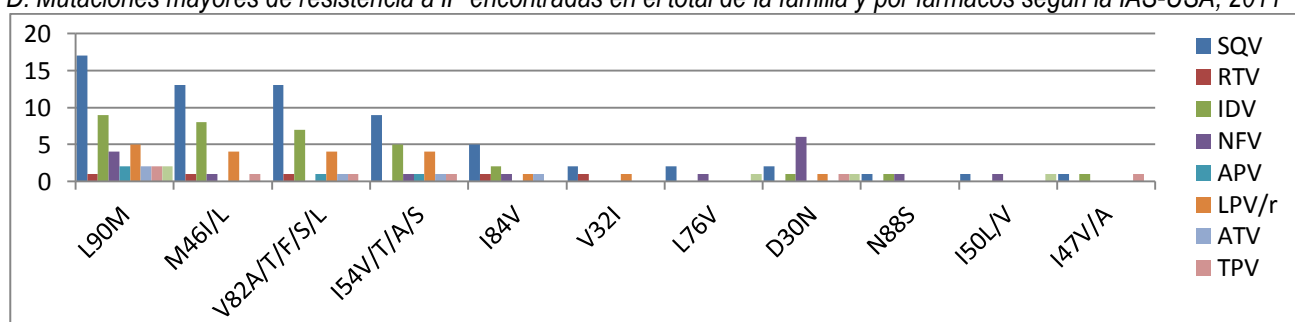
B. Mutaciones mayores de resistencia a IP encontradas listadas en IAS-USA, 2011



C. Mutaciones menores de resistencia a IP encontradas listadas en IAS-USA, 2011



D. Mutaciones mayores de resistencia a IP encontradas en el total de la familia y por fármacos según la IAS-USA, 2011



*NOTA: La mutación de resistencia Q58E en listado IAS-USA, 2001 es Mayor y Menor en Stanford data base y 154V/T/A/S en listado IAS-USA, 2001 es menor y Mayor en Stanford data base

VI. DISCUSIÓN

Desde que se identificó el virus del VIH en 1983 se puso en marcha la investigación y desarrollo de los ARV. La aparición del AZT en 1986 y su posterior aprobación por la FDA el 19 de marzo de 1987^{44,45} supuso una puerta a la esperanza para las personas infectadas por el virus. Desde entonces cada día se dispone de más y mejores ARV para mantener controlada la infección de manera eficaz y permanente⁴³. La mala noticia es que su estudio y aprobación en niños siempre ha ido por detrás de su aprobación en adultos, haciendo de la población pediátrica, una población vulnerable y susceptible de recibir tratamientos subóptimos^{7,46}. Gracias a que los pediatras han utilizado estos medicamentos de manera *off label* o sin aprobación en niños muchos de estos pequeños han sobrevivido y hoy son jóvenes adultos que conviven con su enfermedad^{1,193,194} algunos incluso han tenido sus propios hijos, que gracias a los avances del cuidado conjunto de obstetras y pediatras han nacido sin la infección.

Características de los niños del estudio

La población estudiada fueron los niños no fallecidos con infección VIH de transmisión vertical de la Comunidad de Madrid. Aunque cada vez son menos los niños infectados por esta vía sigue siendo la principal vía de transmisión en nuestra cohorte^{195–197}. El 67% de los niños habían tomado en algún momento un FNA. En su mayoría niños nacidos en España (89%) y de etnia blanco-caucasiana (79%), siendo esto significativamente mayor que en el grupo que tomó fármacos aprobados (75 y 67%, respectivamente). La edad media de edad al diagnóstico fue significativamente menor en los pacientes que habían tomado un FNA frente a los que tomaron fármacos aprobados (1,7 vs 3,5 años). Esto tiene su explicación en que al nacer en España y ser diagnosticados a edad más temprana inician TAR a una edad menor, siendo en los más pequeños donde menos opciones terapéuticas existen por falta de datos de seguridad y eficacia. Son precisamente los niños más pequeños los que tienen una evolución más rápida de la enfermedad por lo que es de suma importancia que están bien tratados para prevenir la evolución a sida^{1,4,7,16}.

La mayoría de los pacientes que tomaron un FNA estaban infectados por el VIH tipo 1 y el subtipo más frecuente fue el B, datos consistentes con estudios previos realizados en nuestra cohorte y con otro estudio epidemiológico a nivel mundial donde se observa que en Europa occidental y Norte América el subtipo B es el predominante^{186,188}. Se encontró que hasta un 10% de los niños estaban coinfectados por virus de la hepatitis. Un 1,8% por el VHB, proporción similar al grupo de niños que tomaron fármacos aprobados (2.2). Un 8,6% estaba coinfectado con el VHC, significativamente mayor que el 1,1% en el grupo que tomó fármacos aprobados, esto se explica porque al estar coinfectadas las madres es más probable que estos niños se hayan diagnosticado desde el nacimiento y por tanto iniciado TAR a una edad menor. Los estudios de vigilancia epidemiológica europeos encuentran tasas de coinfección por el VHC de 3,6-9,5%¹⁹⁸ similares a los datos de coinfección del global de la cohorte. Las tasas de coinfección para el VHB reportadas son más dispares y van desde el 1 al 49%^{199,200}.

Una proporción significativamente mayor de niños del grupo que recibió FNA tenía estadio clínico C (34,5 vs 12,8%) y la media del recuento y porcentaje del nadir de CD4 fue significativamente menor en el grupo que recibió FNA (354 vs 445/ml) y (13,8 vs 17,1%). Esto lleva a entender que el uso de FNA es necesario ya que, en general, se utilizan como último recurso en pacientes con mala situación clínica e inmunológica, que en general son aquellos que han tomado diferentes líneas de TARGA y por tanto han podido seleccionar mutaciones de resistencia, teniendo que recurrir a los nuevos ARV tan pronto como aparecen en el mercado, a pesar de lo estar indicados para la edad o peso del niño.

Prescripciones de fármacos no aprobados

Durante el periodo de estudio hubo un total de 2353 prescripciones de ARV de las cuales el 23% fueron FNA (según las indicaciones de la EMA en el momento de su prescripción). Un 67% de los niños recibió al menos una prescripción fuera de registro u *off label*. No existen estudios previos que analicen el uso *off label* de ARV en niños con infección por el VIH, pero en nuestro estudio hemos encontrado una proporción similar al uso general que se ha visto en las consultas externas en EEUU, donde tras 7901 visitas hubo un 62% de prescripciones *off label*²⁰¹. La media del número de FNA prescritos por paciente fue de 2,44 y la media de tiempo total en tratamiento con estos fármacos es de 6,8 años, lo que indica que a pesar de no estar aprobados no se suspenden de manera temprana dando idea de que en general son bien tolerados. Casi la mitad de las prescripciones fuera de registro fue en pacientes que habían recibido monoterapia y biterapia que estuvieron en curso durante una media de 2,7 y 1,2 años, respectivamente, y el 12% de los FNA fueron prescritos en la era pre TARGA (años previos a 1997). Esto hace pensar que muchos pacientes recibieron estos fármacos, literalmente “porque no había otra cosa” pero el hecho de haber prescrito estos fármacos en los niños de nuestra cohorte ha supuesto que la evolución de su enfermedad haya sido espectacular con un aumento progresivo de los linfocitos CD4 y disminución de las infecciones oportunistas¹. Estudios que evaluaron el impacto de la TARGA, encontraron que la supervivencia a los 5 años de vida en el grupo de pacientes que no recibieron TAR o recibieron mono/biterapia fue del 33% mientras que fue del 100% en el grupo que recibió TARGA¹⁸ y esto no hubiera sido posible sin prescribir *off label* durante los primeros años del TARGA²⁰².

La mayoría de los FNA que se prescribieron pertenecieron al grupo de los ITIAN e IP no potenciados que juntos suman el 63% del total de FNA, representando los ITIAN el 91% de FNA en los años previos a 1997. Esto tiene sentido ya que la familia de ITIAN con el AZT a la cabeza, y después con la aparición del ddI, ddC y el d4T, fue la primera en desarrollarse, y utilizados primero en monoterapia y después en biterapia consiguieron una mejoría clínica e inmunológica en los pacientes y lo más importante, mantenerlos con vida^{44,46,60,170}. Durante el periodo que va de 1997 a 2000 se produce el mayor número de prescripciones *off label* con 226 FNA que representan el 24% del total de fármacos prescritos durante ese periodo y el 42% del total de fármacos *off label*. La mayoría de FNA se prescribieron en este periodo y esto tiene su explicación en que en la etapa previa se produjeron

tratamientos subóptimos con regímenes en monoterapia y biterapia que llevaron a la selección de mutaciones de resistencia¹⁹⁰ y fallo de tratamiento, por lo cual se tuvo que recurrir a los nuevos fármacos tan pronto como fuera posible para controlar de nuevo la infección e iniciar los nuevos regímenes TARGA que estaban empezando a cambiar el curso de la enfermedad^{1,49}. Los IP no potenciados, representan el 70% de los FNA prescritos en este periodo, revolucionaron el TAR, primero el SQV, seguido por el RTV e IDV y finalmente con el NFV que supuso el inicio de la era TARGA y el avance real hacia convertir el VIH en una enfermedad crónica^{2,18,97,203} con buena calidad de vida y adecuada ganancia ponderoestatural²⁰⁴. En este periodo aparecen nuevos ITIAN (3TC y ABC) e ITINN (EFV) y se generan guías de tratamiento, con estos nuevos fármacos de base, muy eficaces en controlar la enfermedad, no obstante, dichas guías indican estos fármacos de primera línea que incluyen 3TC y ABC en niños por debajo de 3 meses y EFV y NFV por debajo de 3 años, a pesar de no estar aprobados a esa edad por las agencias reguladoras²⁰⁵. En el periodo 2001-2004 vuelven a ser los ITIAN (48%) los FNA más prescritos, en su mayoría representados por el TDF (25%) y el ABC (15%), y comienza la era de los IP potenciados (30%) con RTV que permitieron reducir la dosis de los IP y por tanto su toxicidad. El LPV/r fue el primer IP potenciado en utilizarse en niños y su aparición fue motivo de cambio de las guías de tratamiento²⁰⁵. En el periodo 2005-2008 los FNA más prescritos fueron de nuevo los IP potenciados (44%) con la aparición de nuevos fármacos como ATV (15%) con la posibilidad de dosificar una vez al día, DRV (12%), FPV (4%) y TPV (3%), activos frente a virus con mutaciones a otros IP. El TDF (26%) sigue siendo el fármaco aislado más prescrito durante esta época por ser activo frente a virus con resistencia a otros ITIAN, por su dosificación una vez al día y por su formulación en combos que ayudan a simplificar el tratamiento y mejorar así la adherencia^{156,193,194,206}. También aparece la ETR, un ITINN de nueva generación, que permite terapia de rescate en pacientes con virus multirresistentes^{85,86,207}. A partir de 2008 los fármacos más prescritos *off label* son de nuevo de la familia de los ITIAN (60%) y de nuevo el fármaco más prescrito de este grupo es TDF (45%), el IP *off label* más utilizado fue el ATV (13%) y la ETR (11%) el ITINN más prescrito. Los fármacos de las nuevas familias (inhibidores de la entrada y de la integrasa) comienzan a prescribirse tímidamente en niños en el año 2003 primero el ENF¹²⁰ y en el año 2008 MVC²⁰⁸ y RAL²⁰⁹. Estos fármacos aunque representan una pequeña proporción de los FNA han sido de vital importancia en pacientes con fallo terapéutico por virus multirresistentes ya que al tener diferente mecanismo de actuación, su adición a los tratamientos han permitido rescatar a estos pacientes que de otra manera estaban avocados a un deterioro importante de su situación inmunológica y clínica^{209,210}.

La edad media a la que se prescribieron los FNA fue de $7,8 \pm 5,6$ años. Cuando analizamos lo que ha ocurrido por periodos observamos que en los años previos a 1997 la edad media fue de $3,5 \pm 3,1$ años pero posteriormente ocurre un fenómeno curioso, y es que gradualmente la edad media aumenta. En el periodo 1997-2000 fue de 6,1 años, en 2001-2004 de 6,6 años, en 2005-2008 de 11,2 y en 2009-2012 de

11,8 años. Esto refleja que no se ha hecho mucho por hacer que los nuevos fármacos, tan importantes para estos niños, se hayan estudiado suficientemente en ellos y menos aún en los más pequeños, según se han ido aprobando^{164,206,208,209,211}

Cuando se analiza el estado de autorización de los FNA, nos encontramos con que el 80% no tenían autorización en niños (unlicensed), algunos incluso no lo tenían en adultos en Europa, y el 20% sí estaban autorizados en niños pero se prescribieron por debajo de la edad o peso de aprobación (*off label*). Un estudio europeo que analizó el uso de fármacos no autorizados en niños y fármacos *off label* en las plantas de hospitalización de 5 países europeos, encontró que de 2262 prescripciones en 624 pacientes, el 67% de los pacientes habían recibido algún FNA. El 39% fueron *off label* y sólo el 7% no tenían autorización en niños¹⁶⁴. Aunque este estudio no es de ARV, recoge un número similar de prescripciones y el mismo porcentaje de pacientes ha recibido un FNA, a diferencia de nuestro estudio se prescribe más fuera de FT mientras que en nuestro trabajo más cuando los fármacos no tenían autorización en niños.

Comparación de las diferentes agencias reguladoras: FDA y EMA.

En este estudio se ha puesto de manifiesto el desfase que existe entre ambas agencias reguladoras en las fechas de aprobación. En general la FDA aprueba los fármacos antes y esto se da tanto en adultos como en niños. También hay diferencias en la edad a la que algunos fármacos están aprobados. Llama la atención que en la lucha contra el VIH empezaron de la mano, y los primeros fármacos en ser aprobados, que fueron el AZT, ddI y ddC se aprobaron por reconocimiento mutuo, es decir con la misma fecha e indicaciones por ambas agencias. A partir de ahí cada agencia ha ido por su lado confundiendo así a los médicos a la hora de prescribir fármacos y a la hora de realizar guías de tratamiento. Así, las guías PENTA del año 2009, que son las guías europeas para el tratamiento del VIH en niños, recomiendan fármacos a edades que reconoce la FDA pero no la EMA, como ocurre en el caso del LPV/r⁵⁷. Con fármacos como el ABC, ATV y RTV pasan más de 2 años desde que lo aprueba en niños la FDA hasta que lo hace la EMA. Cuando analizamos las discrepancias entre las edades a las que se encuentran aprobadas vemos que la FDA indica RTV a partir del mes de vida y la EMA a partir de los 2 años, el LPV/r a 2 semanas de vida vs 2 años, el FTC en recién nacidos vs 4 meses, el FPV a las 4 semanas de vida vs 6 años, y recientemente la FDA ha aprobado el EFV a partir de los 3 meses de vida vs los 3 años que recomienda la EMA. El IDV indicado por la EMA a partir de los 4 años nunca ha tenido indicación pediátrica por la FDA por el mayor riesgo de nefrolitiasis en niños comparado con adultos. Nuestro estudio pone de manifiesto que fue un fármaco que dio bastantes problemas renales y hematológicos al igual que se documenta en la literatura²¹².

En ocasiones la información que ofrecen, u ofrecían ambas agencias reguladoras en su página web o en la FT es desconcertante y poco clara (ver Anexo 4).

Motivos de inicio de un fármaco *off label*

Se inició, reinició o intensificó el TAR con un FNA en el 31% de las prescripciones. El AZT fue el fármaco más prescrito por este motivo, esto tiene sentido ya que fue el primer ARV en ser desarrollado frente al VIH y se tuvo que utilizar tan pronto como se pudo en los niños con mayor deterioro clínico para poder salvar su vida^{44,46}. El NFV fue el segundo fármaco más prescrito por este motivo y esto se explica con el inicio de la era TARGA, este fármaco revolucionó el TAR. Al ver que el tratamiento con mono y biterapia había sido subóptimo se introdujo la TARGA que incluía el NFV, lo que supuso una importante mejoría en la calidad de vida de estos niños al mejorar su situación clínica e inmunológica y mantener la CV indetectable de forma duradera y así reducir el número de infecciones^{50,161,173,174}. El 3TC fue el tercer fármaco más prescrito como inicio de tratamiento. En todos los casos tenía aprobación en niños pero se prescribió por debajo de la edad a la que estaba indicado, siendo un fármaco muy bien tolerado y eficaz^{50,213} tanto que los ensayos clínicos fueron finalizados antes de tiempo al ver el gran beneficio clínico y disminución de las tasas de mortalidad y de progresión de la enfermedad²¹⁴. Finalmente, se incluyó como fármaco de primera línea en las guías de inicio de tratamiento. Los niños que se diagnostican al nacimiento comienzan este fármaco en edad neonatal que aunque avalado por las guías^{9,57,153,215} no se encuentra aprobado en niños por debajo de 3 meses, de ahí que se haya prescrito tanto fuera de FT y que la edad media a la que se prescribió *off label* fuera de 0,7 meses.

El fallo en el tratamiento previo fue el motivo de iniciar un FNA en el 49% de las prescripciones. El SQV fue el fármaco más prescrito por este motivo debido a que fue el primer IP en ser aprobado, como parte de terapia de rescate^{95-97,216}. El IDV fue el segundo fármaco más prescrito tras fallo de un tratamiento previo. Se utilizó asociado a dos ITIAN observándose buena respuesta de la CV y aumento de los CD4^{216,217}. El TDF es el tercer fármaco en ser utilizado por este motivo y a partir del año 2001 el más utilizado en terapia de rescate^{206,218-221}. Si analizamos el último periodo aparecen ARV de nueva generación: IP (TPV y DRV); ITINN (ETR) y los fármacos con diferentes mecanismos de actuación como RAL y el MVC, consiguiendo así que niños con virus multirresistentes consigan controlar de nuevo su CV y evitar el deterioro inmunológico que de otra manera llevaría a su progresión a sida^{150,209,210,222,223}.

La simplificación del tratamiento fue motivo de iniciar un FNA en un 7% de las prescripciones. El TDF ha sido el fármaco más prescrito por este motivo, en su mayoría en adolescentes con buen control virológico o en aquellos con mal control por problemas de adherencia. El hecho de que exista en forma de combinación con otros ARV y que se pueden dosificar una vez al día ha permitido mejorar la adherencia y así el control de la infección en muchos pacientes^{206,221,224}. El ATV es el segundo fármaco más prescrito por este motivo, también para simplificar el TAR y así la adherencia por su pauta de

dosificación una vez al día²²⁵. En los pacientes de nuestra cohorte cuando se ha prescrito *off label* se ha prescrito en terapia combinada, excepto en un caso en el que se simplificó a ATV en monoterapia. Hay varios estudios en adultos que muestran que es relativamente segura esta estrategia cuando los pacientes se encuentran bien controlados²²⁶. En niños cuando se ha utilizado un IP en monoterapia concomitante con rifampicina se ha visto mayor riesgo de fallo virológico²²⁷. Un estudio reciente que ha evaluado el tratamiento con LPV/r en monoterapia concluye que la mitad de los niños mantuvieron CV indetectable y ninguno seleccionó mutaciones mayores de resistencia²²⁸. En nuestro país se han comunicado casos en niños en los que se ha empleado la monoterapia con IP potenciados con buenos resultados pero aún hacen falta ensayos clínicos para determinar la seguridad de esta estrategia²²⁹.

La aparición de ES o mala tolerancia al TAR previo fue el motivo de prescripción de un FNA en un 4,3% de los casos. Los fármacos más prescritos por este motivo fueron TDF y ATV. La explicación de que sean fármacos con pauta una vez al día hace pensar que fueron elegidos para facilitar la adherencia^{156,157,172} a la vez de mejorar la tolerancia ya que la aversión a tomar fármacos a veces induce náuseas y vómitos, que a su vez son los ES más frecuentes.

Tan sólo un 2% de las prescripciones fueron en pacientes que entraron en un EC sin fallo en el tratamiento previo. La inclusión de niños en ensayos clínicos y estudios PENTA ha permitido tener acceso a algunos ARV antes de estar disponibles en nuestro país y así poder rescatar a niños que de otra manera estarían avocados a un deterioro de su situación inmunológica y clínica²³⁰.

Si analizamos qué ha pasado con el paso de los años, se aprecia que durante los primeros años de la TAR es más frecuente iniciar el tratamiento o cambiar a un FNA por fallo de tratamiento, mientras que a partir del año 2001 aparece la estrategia de la simplificación y los cambios a un FNA se hacían más por este motivo. Esto da idea de la bonita historia del VIH; durante los primeros años la pesadilla fue mantener a estos niños con buena situación inmunológica y virológica y en definitiva con vida y posteriormente, se entiende como una enfermedad crónica con la que hay que convivir y es una prioridad minimizar los ES y la toxicidad así como mejorar la adherencia mediante regímenes con menos pastillas y pautas más sencillas.

Evolución de respuesta al tratamiento

Tras el inicio de un FNA a las 4-6 semanas el 26,8%, en la 12 semana el 44,8%, en la 24 semana el 47,4% y en la 48 semana el 44,7% de los pacientes presentaba CV indetectable.

A las 24 semanas el descenso medio de la CV fue de 1,64 logaritmos y disminuyen en más de un logaritmo₁₀ su CV el 67% de los pacientes y a las 48 semanas el descenso medio fue de 1,73 logaritmos y disminuyen en más de un logaritmo₁₀ su CV el 69% de los pacientes. Por lo que a pesar de no

conseguir CV indetectable en más de la mitad de los pacientes, se produjo descenso en más de un logaritmo₁₀ de la CV en un 70% de los pacientes. En niños mayores de 5 años el ascenso medio de los CD4 fue de 129/mm³ en la semana 24 y de 153/mm³ en la semana 48 y en niños menores de 5 años a las 24 y 48 semanas la media del porcentaje de aumento fue de 3,4% y 0,9 puntos de Z score. En general podemos considerar que tuvieron buena respuesta ya que en este estudio se evalúa los FNA que en muchos casos se utilizan en situaciones poco óptimas. El hecho de que a las 24 y 48 semanas sólo estuvieran indetectables el 50% llama la atención ya que se esperaría una mejor respuesta con las pautas actuales²⁰⁷. Se trata de un grupo muy heterogéneo en el que se encuentran fármacos que fueron prescritos en monoterapia y biterapia tras lo cual se sabe que la respuesta no es sostenida en el tiempo²³¹. Por otro lado, en muchas ocasiones fueron prescritos como terapia de rescate en pacientes con fallo terapéutico por virus multirresistentes, en algunos casos además con problemas de adherencia, por lo que era de esperar que la respuesta fuera parcial o incompleta²³². Nuestros datos coinciden con un estudio que evalúa el tratamiento de rescate con ETR y con otro con TDF en pacientes pretratados donde sólo la mitad de los pacientes consiguen CV indetectable^{86,221}.

Si analizamos la respuesta por familias de ARV, los regímenes con IP no potenciados tienen la peor respuesta con menor proporción de niños con CV indetectable, 22% a las 24 semanas y 21% a las 48 semanas. A las 24 semanas disminuyen en más de un logaritmo₁₀ su CV un 53 % de los pacientes y a las 48 semanas un 58% de los pacientes. A pesar de tener peor respuesta de la CV la media del aumento absoluto de los CD4 en niños mayores de 5 años fue de 174/mm³ a la semana 24 y de 236/mm³ en la semana 48 y en niños menores de 5 años el aumento medio del porcentaje fue de 6,4% y 8,8% en las semanas 24 y 48 respectivamente. Esto tiene su explicación en que a pesar de haber revolucionado la era TARGA con la importante mejoría clínica de los pacientes por la mejoría de su situación inmune, son niños que venían de mono y biterapia y con múltiples resistencias y por tanto la respuesta de la CV en muchos casos no es completa^{94,161}. Si estudiamos por fármacos la proporción de pacientes con descenso de la CV en más de 1 logaritmo a la 48 semana para SQV, RTV, IDV y NFV fue de 50%, 54%, 62% y 65% respectivamente. En un estudio que comparó RTV + SQV con regímenes que contenían NFV + SQV en terapias de rescate ningún paciente alcanzó CV indetectable pero hubo mejoría de la situación inmunológica, con un aumento de un 7% de los CD4 en pacientes que tomaron SQV + NFV, con respuesta virológica parcial⁹⁷. En nuestro estudio en niños mayores de 5 años el ascenso medio de los CD4 tras SQV, RTV, IDV y NFV en la semana 48 fue de 165/mm³, 284/mm³, 176/mm³ y 34/mm³ respectivamente y en niños menores de 5 años fue de 2%, 3%, 1% y 2% respectivamente. La mejoría de los CD4 fue más modesta de lo que se reporta en la literatura actualmente, pero similar a lo observado en la literatura del momento. En un estudio que evaluó IDV en niños también encuentran un aumento muy modesto de los CD4 de 0,3% con mejor respuesta de supresión de la CV, hallazgos similares a los encontrados en nuestro estudio²¹².

Tras iniciar un régimen que contenga un FNA del grupo de los IP potenciados se observó una significativa mayor proporción de pacientes que consiguieron CV indetectable. A las 24 semanas disminuyen en más de un logaritmo su CV un 85 % y a las 48 semanas un 78% de los pacientes. Esto se explica por varios motivos, primero son tratamientos más potentes y segundo en muchos pacientes no se utilizan como terapia de rescate sino como parte del TARGA desde el inicio del tratamiento por lo que la respuesta es más sostenida^{50,233}.

Si analizamos por fármacos la proporción de pacientes con descenso de la CV en más de 1 logaritmo a la 48 semana para LPV/r, ATV, FPV, TPV y DRV fue de 75%, 78%, 100%, 60% y 82 respectivamente, mejores respuestas que con los IP no potenciados²³⁴. Cuando se observa el incremento medio de los CD4 a las 48 semanas en niños mayores de 5 años para LPV/r, ATV, FPV, TPV y DRV fue de 248/mm3, 33/mm3, 287/mm3, 313/mm3 y 154/mm3 respectivamente. El hecho de que con ATV no se viera significativa mejoría en el recuento de CD4 se puede deber a que muchos pacientes lo tomaron como simplificación de su tratamiento y por tanto partían de una buena situación inmunológica²²⁶. Lo mismo ocurre con LPV/r en menores de 5 años, la mejoría es sutil porque se prescribe como terapia de inicio de TARGA cuando aún no ha habido deterioro del sistema inmunitario^{9,57,153}. Un estudio que evalúa la respuesta a LPV/r a las 48 semanas de tratamiento reporta un 79% de pacientes indetectables con un ascenso medio de los CD4 de 284/mm3 en pacientes pretratados²³³, dato similar al encontrado en nuestro estudio. Se ha evaluado la respuesta de terapias combinando ATV y FPV llegando el 100% de los pacientes a estar indetectables en la semana 48 con un ascenso medio de CD4 de 254/mm3, datos similares arroja nuestro estudio para FPV²³⁴. Parece que la respuesta a TPV es inferior al resto de los IP potenciados, pero nuestros datos concuerdan con los datos de otros estudios donde reportan un 42,6% de pacientes indetectables en la semana 48, esto puede ser porque a pesar de ser un excelente fármaco se utiliza en niños con multifracaso²³⁵. En los estudios preliminares con DRV en pacientes pediátricos con multirresistencia un 88% de los niños descendieron en más de un logaritmo su CV datos muy parecidos a los de nuestro estudio (88%)²³⁶.

Tras iniciar un régimen que contenga un FNA del grupo de los ITIAN se observó que consiguieron CV indetectable en la 24 semana un 64% y en la semana 48 un 62% de los pacientes. Disminuyeron en más de un logaritmo su CV un 61% y 74% de los pacientes en la semana 24 y 48 respectivamente. El incremento medio de los CD4 en niños mayores de 5 años a la semana 24 y 48 fue de 77/mm3 y 66/mm3 respectivamente y en menores de 5 años de 0,9% y -1,3% respectivamente. El hecho de que en la semana 48 salga negativo, significa que hay un descenso de la media del recuento de CD4 y se debe a que el AZT es el fármaco más prescrito *off label* de este grupo y como ya se ha discutido anteriormente, el efecto beneficioso de este fármaco utilizado en mono o biterapia es transitorio en el tiempo. Si analizamos por fármacos la proporción de pacientes con descenso de la CV en más de 1 logaritmo₁₀ a la 48 semana para 3TC, ABC, FTC y TDF fue de 100%, 79%, 100% y 75%

respectivamente. En el estudio PENTA 4 se observó que 3TC añadido al tratamiento demostró ser superior a placebo descendiendo una media de 0.3 logaritmos la CV y aumentando los CD4 en $44/\text{mm}^3$ ²³⁷. En nuestro estudio todos los niños que tomaron 3TC *off label* eran menores de 5 años y en todos la CV descendió en más de 1 logaritmo, pero en la 48 semana no se observó incremento en los CD4. Esto se debe a que iniciaron 3TC, en su mayoría como inicio de TARGA y con buena situación inmunológica. En un estudio fase I que evaluó ABC un 56% de los pacientes consiguió CV indetectable²³⁸, esta proporción aumenta hasta el 71% si se combina con 3TC en lugar de con AZT como se vio en el estudio PENTA 5¹⁶⁹. Este dato concuerda con los datos de nuestro estudio donde además hemos observado un significativo aumento de los CD4 en niños mayores de 5 años con un aumento medio a las 48 semanas de $354/\text{mm}^3$. El FTC fue evaluado en un EC en población pediátrica encontrando que un 85% de los pacientes consigue CV indetectable siendo esto sostenido en un 72% y el aumento medio de CD4 fue de $329/\text{mm}^3$ ²³⁹. En nuestro estudio se observó mejor respuesta de la CV pero no aumento de los CD4, esto tiene su explicación en que el FTC se ha utilizado en terapias de simplificación y por tanto en pacientes previamente bien controlados y que partían de una buena situación inmunológica. Un estudio previo hecho en niños tratados con TDF de nuestra cohorte reveló que el descenso medio de la CV fue de 1,2 logaritmos y que el 71% de los niños consiguieron CV indetectable con un aumento medio de CD4 de $42/\text{mm}^3$, datos similares a los encontrados en este estudio donde un 75% de los pacientes disminuye su CV de manera significativa pero el ascenso de los CD4 solo es de $30/\text{mm}^3$ a la semana 48, aumento modesto de nuevo justificable por haberse utilizado TDF como parte de terapias de simplificación²²⁴.

Tras iniciar un régimen que contenga un FNA del grupo de los ITINN se observó que consiguieron CV indetectable a la semana 24, un 51% y a la semana 48 un 45% de los pacientes. A las 24 semanas disminuyen en más de un logaritmo su CV un 68% y a las 48 semanas un 64% de los pacientes. El ascenso medio de los CD4 a las 48 semanas en mayores de 5 años fue de $199/\text{mm}^3$ y en menores de 5 años de 0,5%. Si analizamos por fármacos la proporción de pacientes con descenso de la CV en más de 1 logaritmo a la 48 semana para NVP, EFV y ETV fue de 68%, 75% y 85% respectivamente. La respuesta general se puede considerar buena, teniendo en cuenta que se han utilizado en condiciones subóptimas y que el VIH selecciona mutaciones rápidamente a estos fármacos. En un estudio previo se observó que en pacientes naïve la NVP tenía menor tasa de fallo terapéutico frente al EFV (2,6% vs 5,5%) pero en pacientes pretratados el EFV fue superior con una tasa de fallo terapéutico frente a la NVP de (25% vs 39%)²⁴⁰. En nuestros niños, que en general son pretratados, se ve una mayor supresión de la CV con EFV. En dicho estudio no se observaron diferencias en el aumento de los CD4 entre los dos fármacos mientras que en nuestro estudio se observó que a las 48 semanas de introducir EFV en el tratamiento en mayores de 5 años el incremento medio de los CD4 fue ligeramente superior ($308/\text{mm}^3$ vs $231/\text{mm}^3$) datos que concuerdan con un estudio reciente²⁴¹. Posteriormente estos

dos ITINN han sentado la base del TARGA recogido en las guías de tratamiento que junto con 2 ITIAN combinado con NVP en menores de 3 años y con EFV en mayores ha sido el tratamiento de elección⁵⁷. Un estudio reciente pone de manifiesto la superioridad del LPV/r frente a la NVP por presentar menor tasa de fallo virológico en la semana 24 (19% vs 41%)²⁴². En nuestro estudio en la semana 24 un 57% de los pacientes que tomaron NVP y un 81% de los que tomaron LPV/r habían reducido su CV en más de un logaritmo, pero en nuestro estudio no es comparable por diferencias en la edad. La ETR ha supuesto la auténtica salvación para algunos pacientes con fallo terapéutico y virus multirresistentes. En un estudio previo en los pacientes de nuestra cohorte un 87% de los pacientes alcanza CV indetectable de forma sostenida y un 83% de los mismos recupera valores normales de CD4. En el presente estudio se ve que un 85% de los pacientes tienen una disminución significativa de la CV, datos que concuerdan en ambos estudios, y hubo un aumento medio de CD4 de 140/mm³ a las 48 semanas de tratamiento²⁰⁷.

El grupo que recoge inhibidores de entrada y de la integrasa es muy heterogéneo y no disponemos de un número suficiente de prescripciones para sacar conclusiones. De nuevo son fármacos utilizados como parte de terapias de rescate y observamos que a la semana 24 (semana en la que disponemos de más datos) un 67% de los pacientes han conseguido CV indetectable y disminuyen en más de un logaritmo su CV un 100% y a las 48 semanas un 88% de los pacientes, lo que indica una buena respuesta^{208,223}. En un estudio previo se ha evaluado el tropismo por el correceptor del VIH en 118 niños de nuestra cohorte, el 57% tenían tropismo dual, el 23% tropismo X4 y 20 % tropismo R5²⁴³. En este estudio el 100% de los niños redujeron su CV en más de un logaritmo en la semana 24 y 48 y se vio un incremento medio de CD4 de 121/mm³ datos muy similares a los encontrados en los estudios MOTIVATE 1 y 2, en adultos, que encuentran un incremento medio de los CD4 de 122/mm³ y 128/mm³ respectivamente cuando se dosifica MVC dos veces al día²²³. Un estudio previo en los niños de esta cohorte evaluó el tratamiento de rescate con RAL y se vio que un 68% de los pacientes conseguían CV indetectable²⁰⁹ con un incremento medio de los CD4 de 307/mm³. En este estudio se observa que el 100% reducen su CV en al menos un logaritmo y similar incremento medio de los CD4 a las 48 semanas (321 vs 307/mm³). Datos similares arrojan los estudios BENCHMRK, que en adultos, encuentran un incremento medio de los CD4 en la semana 96 de 123/mm³²²². En este estudio sólo hubo un paciente que fue tratado con ENF *off label* y consiguió disminuir su CV en más de un logaritmo en la semana 24. El incremento medio de los CD4 fue de 28/mm³ en la semana 24. Un estudio que evaluó su seguridad y eficacia reporta que tan sólo un 36% de los pacientes redujeron su CV en más de un logaritmo y el incremento medio de los CD4 en la 96 semana fue de 65/mm³¹²⁰.

Efectos secundarios encontrados tras la prescripción de ARV *off label*.

En nuestro estudio tras un 34% de las prescripciones se experimentó algún tipo de efecto secundario que llevó a la suspensión del fármaco en un 11,7% de los casos.

1. Efectos secundarios gastrointestinales y hepatobiliares.

Fueron los más frecuentemente observados representando el 52% del total de ES produciéndose tras el 18% de las prescripciones *off label*, y llevando a la suspensión del fármaco en el 11,5% de los pacientes que los experimentaron.

Lo más frecuente fueron las náuseas y vómitos que se produjeron tras 6,8% de las prescripciones *off label*. Tras iniciar SQV se observó en un 23% de los niños, proporción ligeramente por encima del 18% reportado en adultos⁹¹, llevó a la suspensión del fármaco en el 9%. RTV produjo ES gastrointestinales en un 21% de los niños, en el límite alto de lo reportado en los estudios (4-23%)^{50,244}, aunque la proporción de pacientes que presenta vómitos 12% vs 29-47% en los EC 245 y 247¹⁰⁰ se encuentra infraregistrado en nuestro estudio a diferencia de lo que ocurre en los EC. Tras iniciar TDF se registraron náuseas y/o vómitos en un 5% vs 11-13% reportado en los estudios 903 y 907 en adultos, observándose con menos frecuencia en los que en su tratamiento asociaron FTC en lugar de 3TC⁷². Tras IDV un 6% vs 4,2% encontrado en el estudio ACTG 320 en adultos (en combinación con AZT y 3TC) y un 33% en el estudio de Kline et al en niños²⁴⁵. Tras NFV un 5% vs 3-7% reportado^{104,161}. Tras iniciar NVP un 3,5% de los pacientes presentaron náuseas y/o vómitos que se encuentra entre el 1-9% reportado en los EC⁷⁹. Tras AZT un 2% vs un 8% reportado en la literatura⁵². Tras APV/FPV un 10,5% de los pacientes presentaron náuseas y/o vómitos que presentándose con más frecuencia en niños que en adultos (20% vs 10%) según los EC APV20002, 238 APV20003 y APV29005 realizados en niños.

Se produjo diarrea tras el 6,4% de las prescripciones *off label*. El fármaco que más casos indujo diarrea fue NFV, apreciándose tras el 24% de las prescripciones, similar al 25% observado por Krogstad et al¹⁶¹ y con más frecuencia que en adultos que reportan un 14% (a dosis bajas) y 20% (a dosis altas)¹⁰⁴. El ABC lo indujo tras un 12% de las prescripciones vs el 7% reportado en adultos en el estudio CNA30024 siendo rara la diarrea en niños según el estudio CNA3006²⁴⁶. Tras iniciar LPV/r se observó en un 10%, de los casos ligeramente menor al 12% reportado en niños. En adultos tratados con LPV/r una vez al día se vieron más casos de diarrea que en los tratados dos veces al día (14% vs 6%)¹⁰⁷. Tras SQV un 6,4% vs 8,1 % reportado en adultos⁹¹ y tras RTV un 6% vs 15-25% en los estudios 245 y 247¹⁰⁰ presentaron diarrea. Tras NVP observamos diarrea en un 7% de los pacientes frente a < 1% en el EC 1090 y un 2% en los EC 1037, 1038 y 1046⁷⁹. Tras 3TC se observó en un 5% vs 8% del estudio ACTG 300⁶⁵. Tras EFV un 12,5% de los niños presentaron diarrea frente al 39% del EC ACTG 382⁸⁰.

Se observó dolor abdominal tras el 0,7% de las prescripciones *off label*. Tras AZT (2% que coincide con el 2-5% reportado)^{52,231}, RTV (3% vs 2-5% reportado)¹⁰⁰ y RAL (16% vs 3% reportado)¹²³.

En general podemos concluir que encontramos ES gastrointestinales en proporciones similares o menores a las reportadas en la literatura, salvo para SQV que indujo más casos de náuseas y/o vómitos, ABC y NVP que en nuestro estudio indujo en más pacientes diarrea y tras RAL se observó una mayor proporción de niños con dolor abdominal, aunque se dispone de un número pequeño de casos.

Se produjo hepatitis tras 0.9% de las prescripciones *off label*. Tras AZT (2% frente al 3% reportado)⁵², APV (5% vs 4% reportado¹¹²) y DRV (7% vs 7% reportado en el estudio TMC114-C211 que experimentaron una elevación leve de las transaminasas)¹¹⁶. Tras TDF se observó hepatitis en 1 caso, pero el paciente estaba tomando Atripla® y finalmente se atribuyó al componente EFV, no obstante en la corte pediátrica británica (CHIPS)²⁰⁶ se observó en un 0,6% de los pacientes que tomaron TDF y otro estudio en niños encontró hasta un 11% de casos de elevación de las transaminasas grado 3 estando en monoterapia²²¹.

Se observó hiperbilirrubinemia tras un 2,5 % de las prescripciones *off label*. La mayoría tras la prescripción de ATV observándose en el 44% de los pacientes que tomaron este fármaco exactamente la misma proporción reportada en adultos en el EC AI424-138¹¹⁰. Tiene sentido que nuestros datos se asemejen más a lo reportado en adultos ya que la edad media de prescripción de ATV fue de 14,8 años. En la mayoría de los casos fue hiperbilirrubinemia asintomática y se eleva a expensas de la bilirrubina indirecta por inhibición de la UDP-glucuronosil transferasa y fue reversible al retirar el fármaco. En nuestro estudio sólo un 4% realmente presentó ictericia vs un 7-15% reportado¹¹⁰ y llevó a la suspensión en el 9% de los que lo presentaron. Hubo un paciente que presentó hiperbilirrubinemia tras IDV pero padecía enfermedad de Gilbert y el fármaco fue suspendido, no obstante se ha reportado ictericia tras el uso de este fármaco hasta en un 5%²¹². En general podemos concluir que la proporción de alteraciones hepatobiliares encontradas es similar a lo descrito en la literatura.

2. Efectos secundarios músculo esqueléticos.

Ocupan el segundo lugar en ES más frecuentes representando el 13% del total de ES produciéndose tras el 4,5% de las prescripciones.

Se observó *osteopenia/ osteoporosis* en un 3,8% de los pacientes en tratamiento con un ARV *off label*. TDF formaba parte del TARGA en casi el 90% de los casos y se observó en el 21,5% de las prescripciones del mismo llevando a la suspensión en el 12% de los pacientes en los que se encontró. No obstante al carecer, en muchos de los casos, de DEXA basal no se puede establecer causalidad. El estudio 352 realizado en niños muestra que el ritmo de ganancia de masa ósea es menor en los niños que en su régimen TARGA se incluye TDF y que un 4,5% discontinuó el tratamiento por disminución en la DMO⁷². Hay varios estudios que sugieren que el TDF es bien tolerado y es eficaz en niños^{219,220,224} estableciendo la dosis en 8mg/kg/día de 2-8 años^{57,247}. Hay un estudio que concluye que el uso de TDF durante 12 meses no disminuye la DMO²¹⁸. Esto contrasta con los datos de varios estudios que sí relacionan el tratamiento con TDF y la disminución de la masa ósea en niños^{218,220,221}. Purdy et al²⁴⁸

arrojan datos preocupantes ya que en 5 de 6 niños vieron que disminuía la DMO en 2 niños prepúberes en más del 6% y en el niño más pequeño del estudio (11,3 años) en un 27% por lo que concluyen que los regímenes TARGA que contienen TDF están asociados a pérdida de mineralización ósea. Esta será mayor en pacientes prepuberales y a altas dosis de TDF, pero tiende a recuperarse parcialmente una vez interrumpido el tratamiento, quedando clara la necesidad de monitorizar la masa ósea en niños tratados con TDF. Llama la atención que en un estudio realizado en el Reino Unido en la Cohorte CHIPS donde se recogen los 159 niños que han tomado TDF desde 2001 y se investiga los efectos secundarios y evolución, no se hable en ningún momento si se realiza densitometría ni se menciona el problema del metabolismo óseo²⁰⁶. La prevalencia de la disminución de la mineralización ósea en niños infectados por el VIH y que reciben TARGA ha sido objeto de un estudio en los niños de nuestra Cohorte²⁴⁹. Los primeros datos fueron preocupantes ya que hasta un 40% de los niños presentaban un valor Z a nivel lumbar y corregida por edad y sexo inferior a -1. Lo que finalmente se probó es que cuando se corrige por talla son muchos menos los niños en rango de osteopenia/osteoporosis y se explica porque muchos de los niños de la cohorte tienen talla baja para su edad y cuando se corregía basado en el modelo matemático propuesto por Ellis et al.²⁵⁰ sólo el 12% presentaba alteración de la DMO. Aunque este estudio no habla concretamente de TDF queda claro que hay factores de confusión a la hora de interpretar los resultados de las DMO. En este estudio se han recogido los datos de las historias clínicas sin saber qué método de corrección ha utilizado el clínico para corregir los datos, por lo que se puede concluir que aunque la reducción de la DMO asociada a TDF es un problema conocido quizá se encuentre sobredimensionado por falta de acuerdo en los métodos de corrección en una cohorte con bastantes niños con talla baja. Está en estudio un profármaco del TDF llamado TAF que permite disminuir la dosis. Ha demostrado tener menor toxicidad renal por lo que será también interesante ver si tiene menor toxicidad sobre el metabolismo óseo y disponer así de un excelente fármaco para el tratamiento de nuestros niños⁷⁵.

Hubo un caso de *miositis* tras MVC que representa el 25% del total de pacientes que tomaron el fármaco pero la muestra es muy pequeña ya que sólo tenemos recogidos 4 pacientes que lo tomaron *off label*. En la literatura se reporta un 3-4% de pacientes que experimentan dolores musculares y en un 4% de los pacientes se observa un aumento de la CPK en el EC A4001026 en adultos¹²¹.

3. Efectos secundarios de tipo nefrourológico.

Se produjeron tras el 3,2% de las prescripciones que representan el 9% del total de ES y llevó a la suspensión en el 57% de los pacientes que los tuvieron.

Lo que más se observó fue la *alteración de la función renal* tras el 2% de las prescripciones, el fármaco con el que más se asoció fue IDV tras el 14% de sus prescripciones en niños, proporción similar a lo reportado en la literatura con hasta un 11-80% de niños con afectación renal por cristalización del fármaco, dato que contrasta con el 0,2% observado en adultos¹⁰¹. Suspendieron el

fármaco un 57% de los niños por este motivo. Se observó tras una prescripción de TDF que representa el 1,3% vs 3% reportado por la cohorte británica CHIPS²⁰⁶. Se ha visto que el tratamiento prolongado con TDF se asocia con proteinuria pero las tasas observadas son menores que en la era pre TARGA⁷⁴. Muy recientemente se han descrito 3 polimorfismos genéticos que se asocian a disfunción tubular renal asociada a TDF (ABCC2, ABCC4 y/o ABCC10), este nuevo hallazgo probablemente vaya a tener implicación clínica en un futuro cercano²⁵¹. Tras ETV se observó en un 1 paciente pero puede tener su explicación en que se asoció al tratamiento TDF ya que no está descrito en niños afectación por este fármaco⁸³. El TAF, un profármaco que está en investigación, ha demostrado tener menor toxicidad renal por lo que creemos que tendrá un papel importante en el VIH pediátrico⁷⁵.

Se observó *nefrolitiasis* tras 0,7% de las prescripciones, 2 casos tras el uso de IDV que representa el 4% de las prescripciones de este fármaco llevando a la suspensión del mismo en todos los casos. En la literatura se reporta hasta un 19% (0-28%) de casos de litiasis, el 10% de ellos sintomáticos en niños llevando a la suspensión en el 10% de los mismos^{50,212,216} vs el 12,4% que se ha observado en pacientes adultos llevando a suspender en el 4,9% de los casos¹⁰¹. Hubo un caso tras uso *off label* de ATV que representa el 4% de las prescripciones del mismo y que llevó a la suspensión del fármaco, se han reportado casos en la literatura asociado a este fármaco¹¹⁰.

4. Efectos secundarios que afectan piel y mucosas.

Representa el 7% del total de ES y se produjeron tras el 2,5% de las prescripciones *off label*. Se produjo exantema tras un 2,3% de las mismas. NVP fue el fármaco que más reacciones de hipersensibilidad o exantemas indujo, en un 14% de los pacientes en los que fue prescrito. En el estudio BI Trial 1100.1368 se reporta hasta un 21% de casos en pacientes pediátricos. Un 25% de los que presentaron exantema lo interrumpieron vs 3% del estudio de Luzurriaga et al⁵⁰. Es más frecuente en niños que en adultos, en los que se ha reportado un 7-15%^{79,252}. En el estudio ACTG 245 que evaluó NVP en 305 niños se observaron 2 casos de síndrome de Stevens-Johnson pero en nuestro estudio no se dio ningún caso. ABC indujo reacciones de hipersensibilidad en el 5% de los niños de nuestro estudio, mayor proporción de lo reportado en algunos estudios que reportan un 3%⁵⁰ pero menor que el 7% según el EC CNA3006 en niños²⁴⁶. Llevó a la suspensión en todos los casos en los que se presentó. Se debería llevar a cabo una prueba de detección del alelo HLA-B*5701, independientemente del origen racial, y antes de reiniciar el tratamiento con ABC en aquellos pacientes en los que se desconoce el estatus HLA-B*5701, ya que se asocia con reacciones de hipersensibilidad. En nuestro estudio ningún paciente que tuvo una reacción de hipersensibilidad tenía este alelo^{69,70}. Se observó tras el 2% de las prescripciones de IDV ligeramente mayor proporción que en adultos en los que se ha visto en 0,6-1.2%¹⁰¹. Tras ETV se produjo exantema/hipersensibilidad en un paciente, que representa el 6% de las prescripciones del mismo, y no tuvo que ser interrumpido. Está descrito como el ES más frecuente asociado a este fármaco, en especial en niños. En la literatura se describe hasta en un 5-15% de los

pacientes teniendo que suspender el fármaco un 4% de los mismos^{83,85}. Generalmente cuando se presenta hipersensibilidad tras el tratamiento con ETV se recomienda suspender el fármaco ya que las reacciones pueden ser fatales²⁵³, afortunadamente en nuestro caso las reacciones fueron leves y no hubo que suspender el fármaco. Tras DRV se produjo en un 7% de pacientes, similar al 6% reportado en el EC TMC114-C211¹¹⁶, en nuestro caso no hubo que suspender el fármaco. Tras NFV se ha observado tras un 2,5% de las prescripciones menor proporción que el 6% reportado en la literatura^{50,161}. Hubo un caso de xerostomía tras ETV que representa el 6% de las prescripciones por este fármaco.

5. Efectos secundarios hematológicos.

Se produjeron tras el 2,5% de las prescripciones *off label*, y representan el 7% del total de ES llevando a la suspensión en el 36% de los casos. Tras AZT se produjo en un 7% de los pacientes, un 3,5% tuvo anemia grave vs 10% reportado en la literatura²³¹ y todos suspendieron el tratamiento, un 3,5% presentó trombopenia, suspendiéndolo la mitad. En el estudio ACTG 300 se reporta un 4% de casos de anemia grave (hasta un 22% si se trata de neonatos), similar a los datos obtenidos de nuestro estudio y un 1% de casos de trombopenia, menor que lo encontrado⁵². Un 4% de los pacientes que tomaron IDV presentaron afectación hematológica que llevó a la suspensión en todos los casos, un caso de neutropenia (2% vs 2,4% reportado) y otro de trombopenia (2% vs 0,9% reportado). En la literatura se reporta mayor proporción de casos de trombopenia asociada a IDV en niños que en adultos¹⁰¹. Hubo un caso de neutropenia tras LPV/r (3% vs 2%) reportado en la literatura en niños¹⁰⁷. No se observó ningún caso de neutropenia grave tras tomar NVP en nuestro estudio mientras que en la literatura el estudio ACTG 180 lo describe y se encuentra más en niños que en adultos y más frecuente si se asocia con AZT⁷⁹. Tras 3TC hubo un caso de anemia grave que requirió transfusión de sangre, representa al 5% de pacientes que recibieron el fármaco que es similar al 4% reportado en el estudio ACTG 300⁶⁵. Se observó un caso de trombopenia tras ETV que representa un 6% de las prescripciones del mismo vs un 3-5% de casos descritos en la literatura. Se observó 1 caso de trombopenia tras RAL que representa el 16% de las prescripciones de este fármaco que contrasta con el 3-5% descrito¹²³. Se observó un caso de trombopenia tras MVC estando descrito en la literatura la supresión medular, pero como complicación excepcional¹²¹.

6. Efectos secundarios neurológicos

Se produjeron 4 casos de *neuropatía periférica* (1% del total de prescripciones) tras los siguientes fármacos: SQV (2,1%), ABC (2,4%), DRV (se vio un caso de dolor neuropático en un paciente en tratamiento concomitante con ETR, en niños no está descrito este efecto del DRV), ETV (6 % vs 4-5% descrito^{83,85}). La polineuropatía distal simétrica asociada a la infección por el VIH está muy descrita en la literatura pudiendo llegar a afectar hasta a un 35% de los pacientes²⁵⁴. Su etiología es compleja e

incluye, enfermedad avanzada con viremia muy elevada, deficiencias vitamínicas (sobre todo del grupo B), disfunción hormonal, especialmente tiroidea y diabetes, toxicidad por fármacos en especial por ddI, ddC y d4T. En adultos se asocia a gammapatías monoclonales y alcoholismo²⁵⁵. En nuestro estudio no hay suficientes prescripciones de los fármacos mencionados para poder observar este efecto pero todo apunta a que en niños no es tan frecuente como en adultos.

Se observó sólo un caso de *cefalea moderada-grave* con TDF (1,3% de las prescripciones del mismo) vs un 5-6% reportado en el estudio 907 en pacientes pretratados⁷².

Están muy bien descritos los efectos sobre el sistema nervioso y los ES de tipo psiquiátrico del EFV. En nuestro sólo se reportó un caso de pesadillas que supone un 12,5% de las prescripciones de este fármaco vs un 18% en el EC ACTG 382⁸⁰.

7. Otros efectos secundarios

Se observó un caso de ginecomastia unilateral estando en tratamiento con TDF, esto representa un 0,2% del total de prescripciones y un 1,3% de prescripciones *off label* del TDF. En la literatura esta descrita la ginecomastia hasta en un 2,8% de los pacientes tras 2 años de TARGA²⁵⁶. En un estudio de la cohorte británica CHIPS se observaron 2 casos de ginecomastia que representó el 1,2% de las prescripciones²⁰⁶. Se postula como posibles causas que los fármacos mimeticen los efectos hormonales de los estrógenos y la progesterona a nivel periférico y que la reconstitución inmune y las citoquinas dependientes de las células T helper aumenten la disponibilidad de los estrógenos²⁵⁷.

En nuestro estudio no se encontró ningún efecto secundario de tipo cardiológico. Se ha descrito importante toxicidad en prematuros tratados con LPV¹⁰⁹, en nuestra cohorte se utilizó en 3 prematuros pero no se observó ningún evento adverso reseñable.

Se puede concluir que en general los ES fueron frecuentes siendo los más observados los gastrointestinales leves y que en general no llevaron a la suspensión del fármaco. Quedan de manifiesto los efectos renales del IDV, afortunadamente en desuso, pero también del TDF en uso creciente, especialmente ahora que se ha aprobado a partir de los 2 años. También se pone de manifiesto la necesidad de estudiar en niños el efecto sobre el hueso del TDF. Aunque no fue significativo hubo una proporción mayor de pacientes que presentaron ES en el grupo que no tenía aprobación ni por la EMA ni por la FDA lo que indica la tendencia de que se observa menor toxicidad en los fármacos cuando han sido mejor estudiados y aprobados en niños por al menos una agencia reguladora.

Los motivos de suspensión de los fármacos *off label*.

De las 540 FNA que se prescribieron 189 (35%) no fueron suspendidos durante el periodo del estudio o siguieron en curso en el momento del paso a adultos. Encontramos que una proporción significativamente mayor de fármacos no suspendidos, tenía aprobación por la FDA. No hay estudios que hayan analizado esto en la literatura, pero de nuestro estudio se puede deducir que un fármaco que cuenta con la aprobación de al menos una agencia de prestigio, que haya sido bien estudiado con datos establecidos de dosis, de seguridad y de eficacia, es más probable que no se haya tenido que suspender por toxicidad, o fallo en el tratamiento.

Se suspendieron por *fallo del tratamiento* el 56% de los FNA. Aunque no fue significativo hubo una proporción mayor de pacientes en el grupo que no tenía aprobación ni por la EMA ni por la FDA. El hecho de que la mayoría de los pacientes que suspendieron un FNA fuera por fallo de tratamiento tiene sentido ya que en general se prescribieron como rescate en pacientes con mal control de la enfermedad y en muchos de los casos multitratados; este hecho está avalado por la literatura donde se describe más el fallo de tratamiento en pacientes pretratados que en pacientes *naïve*^{20,207,210,232,240}.

Se suspendieron por *ES* el 12% de los FNA. Este apartado ya ha sido comentado junto la sección dedicada a ES.

Se suspendieron por *interrupción del tratamiento* el 12% de los FNA. La mayoría de las interrupciones de tratamiento fue por decisión del médico o por sospecha de mala adherencia. Esta estrategia se lleva a cabo con frecuencia ya que si se sospecha mala adherencia y el paciente está tomando los fármacos de manera subóptima corre un riesgo muy elevado de seleccionar resistencias lo cual complicaría el tratamiento futuro. Es preferible suspender temporalmente el tratamiento y solucionar el problema de adherencia con la colaboración de un equipo multidisciplinar que incluya apoyo psicológico, trabajador social e implicación de la propia familia o cuidadores^{156,172} y no cambiar de régimen TARGA hasta que se haya resuelto el problema de la adherencia^{57,153}. El nuevo tratamiento debe ser potente, cómodo y bien tolerado⁹. En 10 pacientes se interrumpió el tratamiento de manera programada, en 2 casos porque no alcanzaban niveles terapéuticos, esto es importante ya que un estudio previo en nuestra cohorte se demostró correlación entre tener niveles bajos de ARV en plasma y fallo virológico¹⁹¹. En 6 casos la interrupción programada fue para entrar en un EC, 2 de ellos entraron en el EC PENTA 11, cuyo objetivo fue determinar si existen desventajas en interrupción estructurada del tratamiento¹⁶⁹. Este estudio aún sigue en curso, si bien los datos preliminares publican que no hay deterioro neurocognitivo ni de calidad de vida²⁵⁸ pero el estudio sigue en marcha para ver los efectos a largo plazo. Los resultados de PENTA 11 contrastan con los resultados del estudio NCT00428116 llevado a cabo en Kenia en el que ven que una proporción importante de pacientes tienen que reiniciar

tratamiento a los 3 meses de la suspensión²⁵⁹. Varios estudios ya han concluido desaconsejando esta práctica²⁶⁰. Es preocupante que una proporción importante de los niños que interrumpieron el tratamiento fue por decisión de los padres o tutores. En general cuando se mira cuál es el motivo que les lleva a esta decisión, es porque les cuesta mucho dar la medicación porque el niño lo rechaza por sabor o por molestias menores como náuseas, de ahí la importancia del sabor y los preparados galénicos adecuados. En la literatura además se expone que algunos padres, por diferentes tipos de creencias, no aceptan el diagnóstico y por tanto rechazan dar la medicación^{156,160,172}. Aunque no fue significativo hubo una proporción mayor de pacientes en el grupo que no tenía aprobación ni por la EMA ni por la FDA que interrumpieron tratamiento. En todos los casos en que la decisión de interrumpir el tratamiento fue de los padres o tutores, el fármaco suspendido no estaba aprobado por ninguna de las dos agencias. Esto puede estar indicándonos que la desconfianza de los tutores legales de los niños en fármacos que no han sido suficientemente estudiados lleva a su interrupción no controlada, con el consiguiente riesgo de seleccionar resistencias si deciden continuar los otros fármacos que forman parte del régimen terapéutico.

Se suspendieron por *imposibilidad para tomar el fármaco* el 5% de los FNA. Más de la mitad de ellos por imposibilidad de tragar el fármaco¹⁷², que en el 90% de los casos no estaba aprobado ni por la EMA ni por la FDA, lo que indica que la prescripción no era la apropiada para la edad. En nuestro estudio encontramos que estos pacientes eran significativamente más pequeños (6,8 vs 10,8 años). SQV fue el fármaco que más se suspendió por este motivo, pero al ser de los primeros IP desarrollados fue un fármaco crucial en la terapia de rescate de muchos niños^{50,93,94,97}. Entre los fármacos que se suspendieron por imposibilidad para tomarlo debido al sabor, los más frecuentes fueron RTV y NFV. El estudio PENTA 5 describe que el 38% de los encuestados reportó problemas para tomar el NFV¹⁷², lo que también se puso de manifiesto en un estudio previo en pacientes nuestra cohorte donde se observó que los cuidadores tenían especial problema con los IP en jarabe¹⁵⁷.

Se suspendieron por *simplificación del TAR* un 5% de los FNA. Como ya se ha comentado anteriormente la simplificación del tratamiento a un régimen más fácil de administrar mejora la adherencia¹⁵⁷. Esto es muy importante en la adolescencia, cuando los pacientes comienzan a tomar responsabilidad de la toma de su propio tratamiento y quieren que sea lo más fácil posible para evitar la estigmatización asociada a la toma de medicación^{152,156,194,215,261}. El estudio BREATER está diseñado especialmente para estos jóvenes, ya que permitiría tomar el tratamiento 5 días y descansar 2, en general coincidiendo con los fines de semana. Los resultados aún no están disponibles¹⁶⁹.

La dosificación de los fármacos antirretrovirales no aprobados.

De las 540 prescripciones de FNA se dispuso de datos de dosificación en 318 casos. Se recogieron los datos de dosis en el momento de la prescripción y se ha comparado con la dosis que finalmente fue aprobada o la recomendada para dicho fármaco a fecha de cierre del estudio. Encontramos que a pesar de no estar aprobados en niños en el momento de la prescripción, el 80% de las prescripciones tenían la dosificación correcta, el 10% fueron infradosificados y 10% sobredosificados. El 50% de los pacientes que fueron infradosificados tuvieron fallo en el tratamiento vs 26% en el grupo que tuvo la dosificación correcta, lo cual fue estadísticamente significativo. Este hallazgo es muy relevante y pone de manifiesto que prescribir FNA en niños tiene riesgo de infradosificación y esto de fallo terapéutico y selección de resistencias comprometiendo el tratamiento futuro. Un estudio previo realizado por la Cohorte CHIPS que evaluaba la tasa de infradosificación de ARV en niños puso de manifiesto que prescribir antes de que el fármaco esta aprobado puede llevar a infradosificación⁷. Recientemente la misma cohorte ha evaluado la dosificación del LPV/r y encuentran, al igual que en nuestro estudio, un 10% de pacientes infradosificados²⁶². Un ejemplo claro de esto es lo que ocurrió con el NFV cuando nuevos estudios de farmacocinética demostraron que la dosis de 60-90mg/kg/día, extrapolado de estudios en adultos, era demasiado baja¹⁶¹. En nuestro estudio un 97% de los pacientes infradosificados tomaron fármacos que tampoco tenían aprobación por la FDA frente al 77% en el grupo de pacientes con dosis correcta ($p<0,05$). Un trabajo previo realizado en la cohorte de Madird demuestra que la infradosificación de ARV lleva a tener menor nivel del fármaco en plasma, y esto a fallo virológico¹⁹¹.

No se encontró que los pacientes que fueron sobredosificados tuvieron más toxicidad que los pacientes que recibieron la dosis correcta y parece que el hecho de estar aprobado por la FDA protege de sobredosificación.

Cuando se quiere consultar la dosis de un fármaco, nos encontramos con que aparece expresada de diferentes maneras en mg/kg, mg/m² o por rangos de edad o de peso. Además para el mismo fármaco se expresa la dosificación de diferente manera según la fuente que se consulte, llevando a incongruencias y a que difiera la dosis calculada de manera importante⁷. Prescribir por rangos de peso o de edad tiene ventajas ya que evita los errores de cálculo pero hace que la dosis pueda no ser exacta¹⁵⁵.

Si tenemos en cuenta los fármacos globalmente, una gran parte de los medicamentos son prescritos de manera *off label* en niños. La prescripción de fármacos *off label* no es exclusivo de los ARV, así lo demuestran diversos estudios, como por ejemplo el llevado a cabo por Schirm et al²⁶³ que revisó 66.222 prescripciones médicas del año 2000 en el Norte de los Países Bajos, encontrando que se prescribieron fármacos de manera *off label* en el 20,6% de los casos y “unlicensed” (no aprobados en niños) en el 16,6%. Además encontraron que para fármacos sistémicos la menor edad es factor de riesgo para recibir medicación “unlicensed” mientras que los adolescentes recibieron con más frecuencia fármacos *off label*, posiblemente por tratarlos ya como adultos al ser similares en peso y SC. Concluyen que se necesita un esfuerzo importante para mejorar la FT en lo referente a las indicaciones pediátricas.

Otro estudio llevado a cabo por Gavrilov et al²⁶⁴, tuvo por objetivo determinar el uso de FNA en niños, en un hospital pediátrico de Israel. Encontraron que de 222 prescripciones en 132 pacientes, el 34% eran FNA para la indicación. Por lo que concluyen que se necesitan más estudios para establecer el alcance del uso de medicinas no aprobadas en niños y la necesidad internacional de estudios en los mismos. Tan et al.²⁶⁵ llevaron a cabo un estudio que consistió en revisar la FT de todos los medicamentos indexados en el boletín mensual de especialidades médicas durante el año 1999 en Australia, teniendo en cuenta, dosis para cada grupo de edad, si había indicación pediátrica y si existía formulación adecuada a los grupos de edad. En total se revisaron 1497 prospectos, encontrando que en el grupo de niños menores de un mes, tan sólo existían datos específicos de dosis en un 18% de los prospectos, cifra que va ascendiendo hasta un 27% en el grupo de edad que comprende los 6 y 12 años y es del 90 % en el grupo de edad de 12 a 18 años. El 81 % de los medicamentos que no estaban contraindicados en niños dan información inadecuada de la dosificación pediátrica, encontrando que hasta un 27% de los fármacos con dosificaciones pediátricas no existían en una presentación adecuada para la edad.

No existen a día de hoy estudios que analicen de manera global, el uso de ARV en niños. Lo que sí está descrito en la bibliografía son estudios de fármacos concretos no aprobados en niños y sus efectos en los mismos. Un estudio de la cohorte CHIPS evaluó a los niños que habían tomado TDF *off label*, analizando dosis, efectos adversos y respuesta inmunológica y virológica. Basan el inicio del estudio en los conocimientos de su uso en adultos, donde se observa que el TDF interacciona con otros ARV y se ha asociado a deterioro de la función renal, descenso de las CD4 a pesar de supresión de la CV y a pancreatitis en el caso de la combinación con ddI. En el estudio concluyen que el TDF es un fármaco muy eficaz en pacientes pediátricos, pero que tanto la infra como la sobredosificación son frecuentes. Un pequeño número de niños tuvieron ES graves de los cuales la mitad fue toxicidad renal²⁰⁶.

Perfil de mutaciones de resistencia en pacientes que suspendieron un FNA por fallo de tratamiento.

En el grupo de los ITIAN 38 (68%), de los ITINN 16 (78%) y de los IP 53 (58%) fármacos fueron suspendidos por alto nivel de resistencia. Las mutaciones más frecuentemente encontradas en el grupo de ITIAN fueron D67N, M41L, L210W, T215Y/F/rev, M184V/I, K219Q/E, K70R/E, y L74V. En el grupo ITINN: G190S/A, Y181C/I/V, K103N, K101E/H/P, L100I, A98G, V106M/A/I. En el grupo de IPs: L90M, M46I/L, V82A/T/F/S/L, I54V/T/A/S, D30N, I84V, V32I, L76V, N88S, I50L/V y I47V/A. Un estudio de resistencia a fármacos en niños de esta cohorte encuentra, en los niños pretratados, el mismo perfil de mutaciones que el encontrado en nuestro estudio. Además encuentran un dato preocupante que es que el 66% de los niños pretratados tienen virus resistentes, un 30% con virus resistentes a dos o más familias de fármacos¹⁸⁹. El hecho de que los niños de nuestra cohorte tengan virus con tal nivel de resistencia hace de suma importancia el desarrollo de nuevos ARV, y deja claro que se van a beneficiar de los mismos.

Tras tratamiento con 3TC y FTC la mutación descrita que típicamente confiere resistencia fue la M184V/I que fue la más frecuentemente encontrada en nuestro estudio cuando se suspendió este fármaco por fallo de tratamiento⁶⁵. Tras tratamiento con TDF, esta descrita la mutación K65R que generalmente lleva a la suspensión fármaco²⁰⁶, pero en nuestro estudio no se asoció con resistencia a TDF. La mayoría de las mutaciones encontradas en nuestro estudio asociadas a TDF se han descrito en resistencia cruzada (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F y K219Q/E/N) que disminuyen la susceptibilidad a TDF⁷². Tras el tratamiento con NVP se encontró típicamente la mutación Y181C/I/V, que ha demostrado en los estudios reducir la susceptibilidad en 100-250 veces. Tras tratamiento con EFV la mutación K103N fue la más frecuentemente encontrada dato que concuerda con lo descrito en la literatura⁸⁰. Tras tratamiento con NFV la mutación D30N fue la más encontrada, se ha descrito hasta en un 55% de los pacientes que tomaron NFV en monoterapia o en combinación con 3TC y d4T¹⁰⁴. Tras tratamiento con DRV se encontraron las siguientes mutaciones de resistencia: L90M, L76V, D30N y I50L/V, estando descrita en la literatura L76V asociada a susceptibilidad reducida en pacientes pediátricos¹¹⁶

VII. LIMITACIONES

Este estudio se ha realizado de manera retrospectiva y la recogida de datos se ha basado en las historias clínicas de los pacientes. El grupo de clínicos que han seguido a estos niños es heterogéneo y la manera de recoger los datos o valorar ES puede variar de una persona a otra pudiendo haber influido en la recogida de datos. Es posible que los ES más leves no hayan quedado reflejados en la historia clínica si el pediatra en ese momento no le dio mucha importancia.

La limitación más importante de este estudio viene dada por la naturaleza del tratamiento actual, que al consistir en la combinación de 3 fármacos, hace difícil la valoración individual que cada uno aporta a la respuesta del tratamiento o a la aparición de ES, por ello se trata de una aproximación.

La ausencia de Análisis Multivariante es otra limitación importante, pero se trata de un estudio descriptivo del uso de los ARV *off label* en el no se pretende establecer causalidad y en el que la propia naturaleza del tratamiento combinado hace difícil establecer asociaciones.

La respuesta a AZT es difícil de valorar ya que en los primeros años de la epidemia se realizaban técnicas de cuantificación cualitativas y no cuantitativas. Posteriormente se comenzó a realizar de manera cuantitativa la CV y los límites de detección han ido disminuyendo con los años, siendo en la actualidad capaces de detectar hasta 20 copias/ml. Para homogeneizar los datos entre los diferentes hospitales y diferentes periodos de estudio se ha considerado menor de 400 copias/ml como indetectable.

A la hora de valorar la osteopenia/osteoporosis tras el tratamiento con TDF en las historias clínicas no se refleja el método utilizado para la corrección del score pudiendo en algunos casos sobredimensionar el problema. Además, en muchos de los casos no se dispone de DEXA basal.

Cabe resaltar la fortaleza del estudio. Se trata de un estudio amplio, en una cohorte que integra todos los niños con infección VIH de la Comunidad de Madrid de manera prospectiva desde 2003, permitiendo acceder a datos recogidos de manera protocolizada y analizar así con bastante exactitud el uso de los fármacos prescritos *off label* y las consecuencias de este uso.

VIII. CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio se encuentra que un número importante de niños con infección por el VIH de transmisión vertical de la cohorte de Madrid han tomado ARV no aprobados.
2. Una menor edad al diagnóstico, nacer en España, estar coinfectado por el virus de la hepatitis C, haber presentado enfermedad avanzada con mayor deterioro clínico e inmunológico, aumenta la probabilidad de recibir un fármaco no aprobado.
3. En nuestro estudio encontramos que las guías de tratamiento antirretroviral para el VIH que se siguen habitualmente indican de primera línea fármacos que no están aprobados por las agencias reguladoras a las edades a las que se indican.
4. En nuestro estudio se observó una peor respuesta de la carga viral tras el uso fuera de registro de los IP no potenciados frente a los IP potenciados.
5. Aunque los ES tras el uso de fármacos fueron frecuentes, en general fueron leves y no llevaron a la suspensión del fármaco.
6. Encontramos que indinavir indujo importante toxicidad renal, por lo que ante las numerosas opciones terapéuticas que existen desaconsejamos su uso. El tenofovir aunque en menor medida, también ha presentado afectación renal y debido a su uso creciente, que ha quedado de manifiesto en este estudio, se recomienda monitorización estrecha, especialmente ahora que la FDA y la EMA lo han aprobado a partir de los 2 años.
7. Se observó que una mayor proporción de pacientes que presentaron efectos secundarios no tenía aprobación ni por la EMA ni por la FDA, lo que indica una tendencia de menor toxicidad en los fármacos cuando han sido mejor estudiados y aprobados por al menos una agencia de prestigio.
8. En nuestro estudio se pone de manifiesto la significativa menor edad de los pacientes que suspendieron un fármaco por imposibilidad para tomarlo lo que indica que la forma de presentación no era la apropiada para la edad.

9. En nuestro estudio se pone de manifiesto que prescribir fármacos no aprobados en niños tiene riesgo de infradosificación encontrando una significativa proporción de pacientes con fallo terapéutico que fueron infradosificados.
10. En nuestro estudio no se encuentra un perfil de mutaciones diferente al descrito en el global de la cohorte tras haber tomado fármacos no aprobados.
11. Se necesita aunar esfuerzos para que las diferentes agencias reguladoras compartan datos de seguridad y eficacia e intentar llegar a un consenso en la aprobación de los fármacos en niños que no sean tan dispares en cuando a las edades y fechas de aprobación.

IX. COMUNICACIONES EN RELACIÓN EN LA TESIS

Trabajo de suficiencia investigadora. UCM 2009.

El uso de ARV no aprobados en niños en la cohorte Pediátrica con infección VIH de la Comunidad de Madrid.

Comunicaciones a congresos

1. Fernandez-Cooke E, Santos MT, Gonzalez-Granado LI, Blazquez D, Taida M, Ramos JT, Gonzalez-Tome MI, Mellado MJ, De Jose MI, Navarro M, De Ory S RP. *Off label* antirretrovirals in pediatrics: Use in a cohort of HIV-infected children. 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. (ESPID). Bruselas; 2009.
2. E. Fernandez-Cooke, P. Rojas, S. Jimenez de Ory, J.M. Bellon, A. Holguin, M.J. Mellado, M.I. Gonzalez-Tome, J.T. Ramos, Madrid Cohort of HIV-infected Children and Adolescents, Integrated in CORISPE. Late-breaker abstract A-534-0018-01471. "A cohort study of off label antiretroviral use in paediatric HIV infected patients". 31st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Milan; 2013.
3. E. Fernandez-Cooke, M.I. Gonzalez-Tome, P. Rojas, A. Holguin, S. Jimenez de Ory, M.J. Mellado, P. Rojo, J.T. Ramos, Madrid Cohort of HIV-infected Children and Adolescents, Integrated in CORISPE. Abstract A-589-0020-00503. "Prescribing Antiretrovirals Off-label: The Extent and Consequences in a Paediatric Cohort of HIV Infected Children". 14th European AIDS Conference/EACS. Bruselas, 2013.

X. ANEXOS

Anexo 1. Tabla de recogida de datos

Filiación		Datos demográficos	
Código Hospital		Fecha de nacimiento	
Código paciente		Sexo (mujer/varón)	
Situación actual		Prematuridad	
En seguimiento actual		País de nacimiento	
Paso a adultos		Etnia	
Perdido seguimiento		Evolución tras inicio fármaco <i>off label</i>	
Datos infección VIH		<i>Evolución inmunoviológica</i>	
Fecha de diagnóstico definitivo		CD4 a las 4-6 semanas	
Edad al diagnóstico		CV a las 4-6 semanas	
Vía de transmisión		CD4 a las 12 semanas	
Subtipo VIH		CV a las 12 semanas	
Coinfección VHB (S/N)		CD4 a las 24 semanas	
Coinfección VHC (S/N)		CV a las 24 semanas	
Estadio CDC		CD4 a las 48 semanas	
Nadir CD4 (%)		CV a las 48 semanas	
Nadir CD4 (absoluto)		<i>Aparición de efectos secundarios</i>	
Tratamiento antirretroviral previo		No ha presentado	
Total número fármacos <i>off label</i> tomados		Gastrointestinales	
Total pautas previas		Afectación de la función renal	
Tiempo TARGA		Afectación de piel y/o mucosas	
Tiempo biterapia		Afectación músculo esquelética	
Tiempo monoterapia		Distribución anormal de la grasa	
Datos de la prescripción		Hematológicos	
Nombre fármaco <i>off label</i>		Otros (especificar)	
Pauta completa		¿efecto adverso llevó a la suspensión del	
Familia de ARV		<i>Motivo de la suspensión</i>	
ITIAN		No fue suspendido	
ITINN		Fallo del tratamiento	
IP no potenciado con RTV		Aparición de efectos secundarios	
IP potenciado con RTV		Simplificación del tratamiento	
Otros (MRV, RAL, ENF)		Interrupción del tratamiento (motivo)	
Fecha de inicio del fármaco		Evitar toxicidad	
Fecha de suspensión del fármaco		Imposibilidad para tomar el medicamento	
Edad del niño al inicio del fármaco		Desconocido	
Tiempo total con el fármaco <i>off label</i>		Datos de mutaciones de resistencia	
Aprobado por FDA (S/N)		¿Existen datos de mutaciones? (S/N)	
<i>Motivo de prescripción</i>		Nivel de resistencia al fármaco en estudio	
Inicio o intensificación del tratamiento		<i>Mutaciones encontradas</i>	
Fallo del tratamiento previo		IP mayores	
Entrada en un EC sin fallo del tratamiento		IP menores	
Simplificación del tratamiento		ITIAN	
No tolera o tiene efectos secundarios		ITINN	
Otros/desconocido			
<i>Datos de dosis (poner dosis y pauta)</i>			
Peso y talla al inicio del fármaco			
Forma de presentación del fármaco			
CD4 al inicio del fármaco			
CV al inicio del fármaco			

Anexo 2. Estadio clínico e inmunológico según la clasificación pediátrica para niños con VIH

Sistema de clasificación pediátrica de HIV revisado (1994): categorías clínicas**Categoría N: Asintomáticos**

Niños que no tienen ningún síntoma o signo considerado como resultado de la infección por HIV, o tienen únicamente una de las condiciones listadas en la categoría A

Categoría A: Levemente sintomáticos

Niños con dos o más de las siguientes condiciones, pero ninguna de las condiciones listadas en las categorías B y C

- Linfadenopatías ($\geq 0,5$ cm en más de dos sitios; bilateral equivale a un sitio)
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Dermatitis
- Parotiditis
- Infección respiratoria alta recurrente o persistente, sinusitis u otitis media.

Categoría B: Moderadamente sintomáticos

Niños que tienen otras condiciones que no están listadas en las categorías A o C, que son atribuidas al HIV. Ejemplos de condiciones incluidas en la categoría clínica B, pero no son limitadas a las siguientes:

- Anemia ($< 8\text{g/dl}$), neutropenia ($< 1000/\text{mm}^3$), o trombocitopenia ($< 100000/\text{mm}^3$), persistiendo ≥ 30 días
- Meningitis bacteriana, neumonía o sepsis (único episodio)
- Candidiasis, orofaríngea (ej., muguet) persistiendo por más de 2 meses en niños de edad > 6 meses.
- Miocardiopatía
- Infección por Citomegalovirus que comienza antes del mes de vida
- Diarrea, recurrente o crónica
- Hepatitis
- Estomatitis por Herpes Simple (HSV), recurrente (ej., más de 2 episodios en 1 año)
- Bronquitis por HSV, neumonitis, o esofagitis que comienza antes del mes de vida.
- Herpes Zoster comprometiendo al menos dos episodios distintos o más de un dermatoma.
- Leiomiomasarcoma
- Neumonía intersticial linfocítica (NIL) o complejo hiperplasia linfocítica pulmonar.
- Nefropatía
- Nocardiosis
- Fiebre que dura más de 1 mes
- Toxoplasmosis que comienza antes del mes de edad.
- Varicela diseminada

Categoría C: Gravemente sintomáticos (ver cont.)

Niños que tienen cualquier condición listado en la definición de caso para sida de 1987, con la excepción de NIL (que es una condición de la categoría B)

Categorías inmunológicas para \leq de 13 años con infección por VIH (Clasificación CDC 1994)

Categoría 1: sin inmunosupresión, 2: inmunosupresión moderada, 3: inmunosupresión severa

	< 12 meses	< 12 meses	1 – 5 años	1 – 5 años	6 – 12 años	6 – 12 años
	CD4	%	CD4	%	CD4	%
1	≥ 1.500	≥ 25	≥ 1.000	≥ 25	≥ 500	≥ 25
2	750 – 1.499	15 - 24	500 – 999	15 – 24	200 - 499	15 – 24
3	< 750	< 15	< 500	< 15	< 200	< 15

(Cont.)

Definición de SIDA (Síndrome de inmunodeficiencia adquirida)

Abreviada de los CDC, clasificación 1994, estadio C de enfermedad

- Infecciones bacterianas graves (septicemias, neumonías, meningitis, infecciones óseas o articulares, abscesos profundos), múltiples o recurrentes (≥ 2 en 2 años)
- Candidiasis, esofágica o pulmonar (bronquio, tráquea, pulmones)
- Coccidioidomicosis diseminada (en una localización distinta o además de en pulmón y ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
- Criptococosis extrapulmonar
- Criptosporidiosis o isosporiasis con diarrea duración > 1 mes
- Enfermedad por CMV (en sitios otros que hígado, bazo o ganglios linfáticos), inicio > 1 mes de edad
- Infección por VHS: úlceras mucocutáneas > 1 mes de duración, o bronquitis, neumonitis, o esofagitis de cualquiera duración, inicio > 1 mes de edad
- Histoplasmosis diseminada (en una localización distinta o además de en pulmón y ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
- Neumonía por *P. jirovecii*
- Toxoplasmosis cerebral inicio > 1 mes de edad
- Septicemias por *Salmonellas* (no tifoideas) recurrentes
- *Mycobacterium tuberculosis*, infección diseminada o extrapulmonar
- Infecciones diseminadas por otros *mycobacterium*
- Infecciones por otros agentes oportunistas
- Linfoma primario en el cerebro
- Otros linfomas
- Sarcoma de Kaposi
- Encefalopatía progresiva por VIH, presente por > 2 meses en ausencia de una enfermedad concurrente otra que la infección por VIH que pudiera explicar los hallazgos: falla para alcanzar o pérdida de los logros del desarrollo o de la habilidad intelectual; daño del crecimiento cerebral o microcefalia; déficit motor adquirido simétrico (2 o más de paresia, reflejos patológicos, ataxia, o disturbios en la marcha)
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Síndrome de caquético en ausencia de enfermedad aparte de la infección por el VIH que pueda explicar: a) pérdida de peso persistente $> 10\%$ o b) pérdida de peso durante el seguimiento de al menos dos percentiles de las tablas en los niños de edad superior a 1 años ó c) peso por debajo del percentil 5 de las tablas de peso para la talla, en dos controles consecutivos separados al menos 30 días. Además de: a) diarrea crónica (≥ 2 deposiciones blandas/día por ≥ 30 días) ó b) fiebre documentada (por ≥ 30 días, intermitente o constante)

Anexo 3. Clasificación de la gravedad de alteraciones de laboratorio/acontecimientos adversos según la puntuación del ACTG modificada

ITEM	TOXICIDAD GRADO 1	TOXICIDAD GRADO 2	TOXICIDAD GRADO 3	TOXICIDAD GRADO 4
HEMATOLOGIA				
Hemoglobina	8'0-9'4 g/dL	7'0-7'9 g/dL	6'5-6'9 g/dL	<6'5 g/dL
Recuento absoluto de neutrófilos	1.000-1.500/mm ³	750-999/mm ³	500-749/mm ³	<500/mm ³
Recuento absoluto de leucocitos	2001-3000/mm ³	1501-2000/mm ³	1.001-1.500/mm ³	<1.000/mm ³
Plaquetas	75.000-99.000/mm ³	50.000-74.999/mm ³	20.000-49.999/mm ³	<20.000/mm ³ o petequias difusas
Tiempo de protrombina (TP)	1'0-1'25 X límite normal superior	>1'25-1'5 X límite normal superior	>1'5-3'0 X límite normal superior	>3 X límite normal superior
Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (APTT)	>1'0-1'66 X límite normal superior	>1'66-2'33 X límite normal superior	>2'33-3 X límite normal superior	>3 X límite normal superior
Fibrinógeno	0'75-0'99 X límite normal inferior	0'50-0'74 X límite normal inferior	0'25-0'49 X límite normal inferior	<0'25 X límite normal inferior
Productos de degradación del fibrinógeno	20-40 µg/ml	41-50 µg/ml	51-60 µg/ml	>60 µg/ml
Metahemoglobina	5-10'0%	10'1-15%	15'1-20%	>20%
ENZIMAS				
ASAT (SGOT)	1'25-2'5 X límite normal superior	>2'5-5 X límite normal superior	>5'0-10 X límite normal superior	>10 X límite normal superior
ALAT (SGPT)	1'25-2'5 X límite normal superior	>2'5-5 X límite normal superior	>5'0-10 X límite normal superior	>10 X límite normal superior
GGT	1'25-2'5 X límite normal superior	>2'5-5 X límite normal superior	>5'0-10 X límite normal superior	>10 X límite normal superior
Fosfatasa alcalina	1'25-2'5 X límite normal superior	>2'5-5 X límite normal superior	>5'0-10 X límite normal superior	>10 X límite normal superior
Amilasa	1'1-1'5 X límite normal superior	>1'5-2'0 X límite normal superior	>2'0-5'0 X límite normal superior	>5'1 X límite normal superior
Creatín Fosfoquinasa (CPK)	>1'0-2'0 X límite normal superior	>2'0-4'0 X límite normal superior	>4'0-6'0 X límite normal superior	>6'1 X límite normal superior

ITEM	TOXICIDAD GRADO 1	TOXICIDAD GRADO 2	TOXICIDAD GRADO 3	TOXICIDAD GRADO 4
BIOQUIMICA (Cont.)				
Hipoglucemia	55-64 mg/dL	40-54 mg/dL	30-39 mg/dL	<30 mg/dL O cambio del estado mental O coma
Hiperglucemia: (sin ayuno ni diabetes previa)	116-160 mg/dL	161-250 mg/dL	251-500 mg/dL	>500 mg/dL O cetoacidosis O crisis epilépticas
Hiperbilirrubinemia	>1'0-1'5 X límite normal superior	>1'5-2'5 X límite normal superior	>2'5-5 X límite normal superior	>5 X límite normal superior
Nitrógeno uréico sanguíneo (BUN)	>1'25-2'5 X límite normal superior	>2'5-5 X límite normal superior	>5'0-10 X límite normal superior	>10 X límite normal superior
Creatinina	>1'0-1'5 X límite normal superior	>1'5-3'0 X límite normal superior	>3'0-6 X límite normal superior	>6 X límite normal superior o precisa diálisis
Lactato sérico	>1'0-2'0 X límite normal superior	>2'0-3'0 X límite normal superior	>3'0-3'9 X límite normal superior	>4'0 X límite normal superior
Albúmina	>1'0-1'5 X límite normal superior	>1,5-2'0 X límite normal superior	>2'0-5'0 X límite normal superior	>5 X límite normal superior
Triglicéridos	LSN-399 mg/dL LSN-4'5 mmol/l	400-750 mg/dL 4'51-8'5 mmol/l	751-1200 mg/dL 8'51-13'50 mmol/l	>1200 mg/dL >13.50mmol/l
Colesterol	>1'0-1'3 X límite normal superior	>1,3-1'6 X límite normal superior	>1'6-2'0 X límite normal superior	>2'0 X límite normal superior
ANÁLISIS DE ORINA				
Proteinuria	1 + O <0'3% O <3 g/L O 200 mg-1 g de pérdida/día	2-3 + O 0'3-1'0% O 3-10 g/l O 1-2 g de pérdida/día	4 + O >1'0% O >10 g/l O 2-3'5 g de pérdida/día	>3'5 g de pérdida/día O Síndrome nefrótico
Hematuria	Microscópica solamente	Franca, sin coágulos	Franca + coágulos	Obstruccion o precisa transfusion

GASTROINTESTINAL				
Náuseas	Molestias leves; transitorias; mantiene una alimentación razonable	Molestias moderadas, disminución de la ingesta durante < 3 días	Molestias severas, mínima toma de alimentos durante 3 o más días	Precisa hospitalización
Estreñimiento	Leve	Moderado	Grave	Distensión con vómitos
Dolor abdominal	molestia leve; no limita la actividad	molestia leve-moderada; no precisa tratamiento	dolor moderado; precisa tratamiento	dolor grave; precisa hospitalización
Vómitos	Emesis leve o transitoria; 2-3 episodios en 24 h O episodios que duran menos de 1 semana	Moderados o persistentes; 4-5 episodios en 24 h O vómitos durante 1 o más semanas	Vómito intenso de todos los alimentos o líquidos en 24 h o hipotensión ortostática o precisa tratamiento IV	Shock hipotenso U hospitalización para tratamiento IV
Diarrea	Leve o transitoria; 3-4 deposiciones líquidas al día O diarrea leve durante menos de 1 semana	Moderada o persistente. 5-7 deposiciones líquidas en 24 h O diarrea durante 1 o más semanas	Diarrea sanguinolenta O hipotensión ortostática O > 7 deposiciones líquidas / día O precisa tratamiento IV	Shock hipotenso U hospitalización
Molestias orales / disfagia	Molestias leves, sin dificultad para tragar	Dificultad para tragar pero capaz de comer y beber	Incapaz de tragar alimentos sólidos	No puede beber líquidos. Necesita líquidos IV
OTROS PARAMETROS				
Fiebre oral, > 12 horas	37'7-38'5°C O 100'0-101'5°F	38'6-39'5°C O 101'6-102°F	39'6-40'5°C O 103-105°F	>40'5°C O >105°F
Cefalea	leve, no tratamiento	mod; O tratamiento analgésico no narcótico	grave O responde a tratamiento narcótico inicial	intratable, O necesita tratamiento narcótico de repetición
Fatiga	actividad normal reducida <25%	actividad normal reducida 25-50%	Actividad normal reducida >50%; no puede trabajar	incapaz de cuidarse a sí mismo
Reacción alérgica	prurito con/sin rash	urticaria localizada	urticaria generalizada, angioedema	anafilaxia
Dermatitis / Rash / Cutánea	eritema, Prurito	erupción cutánea maculopapular difusa O descamación seca	Vesiculación O descamación húmeda O ulceración	dermatitis exfoliativa O compromiso de la membrana mucosa O eritema multiforme O sospecha de Stevens-Johnson O necrosis que requiere cirugía
Reacción local (tratamiento parenteral 2º no vacuna ni prueba cutánea)	Eritema	Induración <10 mm O inflamación O flebitis	Induración > 10 mm O ulceración	necrosis cutánea

Anexo 4. Ejemplos de etiquetado pediátrico

A. Carta de aprobación de NFV por la FDA el 14/3/1997

The draft labeling includes pediatric dosing information that is not based on adequate and well-controlled studies in children. The application contains a request under 21 CFR 210.58 or 314.126(C) for waiver of the requirement at 21 CFR 201.57(f) for A&WC studies in children.

- a. The application contains data showing that the course of the disease and the effects of the drug are sufficiently similar in adults and children to permit extrapolation of the data from adults to children. The waiver request should be granted and a statement to that effect is included in the action letter.
- b. The information included in the application does not adequately support the waiver request. The request should not be granted and a statement to that effect is included in the action letter. (Complete #3 or #4 below as appropriate).

Pediatric studies (e.g., dose-finding, pharmacokinetic, adverse reaction, adequate and well-controlled for safety and efficacy) should be done after approval. The drug product has some potential for use in children, but there is no reason to expect early widespread pediatric use (because, for example, alternative drugs are available or the condition is uncommon in children).

Pediatric studies do not need to be encouraged because the drug product has little potential for use in children.

B. Cambio de etiquetado por caso fatal asociado a LPV/r utilizado *off label*

SPC, Labelling, PL

Following a fatal case possibly associated with an accidental overdose in an infant that received Kaletra oral solution in an off-label use, the MAH was asked to improve the product information (PI) of Kaletra oral solution to help preventing dosing mistakes and overdoses. The MAH provided a review of cases of overdose/maladministration with Kaletra oral solution, which found 2 further reports of paediatric cases. These however contained insufficient information to determine the specific cause of the prescribing/medication errors. The CHMP agreed that the changes to the PI help to reduce potential dosing or administration errors. To further substantiate the scientific basis for a contraindication in infants, the MAH committed to provide further paediatric data.

C. Información posterior añadida a la FT de Ziagen® el 02/09/2008

Studies concerning the administration of crushed tablets with a small amount of semi-solid food or liquid show that the tablets can be crushed and then administered with small amount of semi-solid food or liquid without pharmaceutical quality impact. This information is useful for the treatment of paediatric patients who cannot swallow tablets and also for adults in difficulties in swallowing.

D. Presentación de la información de autorización e indicaciones en la página web de la EMA.

Publication details

Marketing-authorisation holder	ViiV Healthcare UK Limited
Revision	23
Date of issue of marketing authorisation valid throughout the European Union	08/07/1999

Therapeutic indication

Ziagen is indicated in antiretroviral combination therapy for the treatment of human-immunodeficiency-virus (HIV) infection.

Therapeutic indication

Kaletra is indicated in combination with other antiretroviral medicinal products for the treatment of human-immunodeficiency-virus (HIV-1)-infected adults, adolescents and children above the age of two years.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Judd A, Doerholt K, Tookey P a, Sharland M, Riordan A, Menson E, et al. Morbidity, mortality, and response to treatment by children in the United Kingdom and Ireland with perinatally acquired HIV infection during 1996-2006: planning for teenage and adult care. *Clin Infect Dis*. 2007 Oct 1;45(7):918–24.
2. Resino S, Bellon JM, Resino R, Navarro ML, Tomás Ramos J, de José MI, et al. Extensive implementation of highly active antiretroviral therapy shows great effect on survival and surrogate markers in vertically HIV-infected children. *Clin Infect Dis*. 2004 Jun 1;38(11):1605–12.
3. Saitoh A, Hsia K, Fenton T, Powell CA, Christopherson C V, Fletcher C V, et al. Persistence of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 DNA in peripheral blood despite prolonged suppression of plasma HIV-1 RNA in children. *J Infect Dis*. 2002 May 15;185(10):1409–16.
4. Dunn D. HIV Pediatric Prognostic Markers Collaborative Study. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-anaysis. *Lancet*. 2003;362:1605–11.
5. Marston M, Becquet R, Zaba B, Moulton LH, Gray G, Coovadia H, et al. Net survival of perinatally and postnatally HIV-infected children: a pooled analysis of individual data from sub-Saharan Africa. *Int J Epidemiol*. 2011 Apr;40(2):385–96.
6. Bos W, Tromp K, Tibboel D, Pinxten W. Ethical aspects of clinical research with minors. *Eur J Pediatr*. 2013 Oct 17;172(7):859–66.
7. Menson EN, Walker AS, Sharland M, Wells C, Tudor-Williams G, Riordan FA, et al. Underdosing of antiretrovirals in UK and Irish children with HIV as an example of problems in prescribing medicines to children, 1997-2005: cohort study. *BMJ*. 2005;332(7551):1183–7.
8. Policy on the determination of the condition (s) for a Paediatric Investigation Plan / Waiver [Internet]. 30 July 2012. [cited 2013 Mar 15]. Available from: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/
9. Documento de consenso del CEVIHP / SEIP / AEP / SPNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH. Acceso Marzo 2012. [Internet]. Available from: www.msssi.es
10. Scott GB, Buck BE, Leterman JG, Bloom FL, Parks WP. Acquired immunodeficiency syndrome in infants. *N Engl J Med*. 1984;310(2):76–81.
11. UNAIDS Report on the global AIDS epidemic 2012. [Internet]. 2012 [cited 2013 Feb 18]. Available from: <http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/>
12. UNAIDS World AIDS day report 2011 [Internet]. [cited 2013 Feb 18]. Available from: <http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/>
13. Lorenzo O, Beck-Sagué CM, Bautista-Soriano C, Halpern M, Roman-Pouet J, Henderson N, et al. Progress towards elimination of HIV mother-to-child transmission in the Dominican Republic from 1999 to 2011. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2012 Jan;2012(2007):543916.
14. Epidemiology, clinical features, and prognostic factors of paediatric HIV infection. Italian Multicentre Study. *Lancet*. 1988;5(8619):1043–6.
15. Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP, Cottalorda J, Krivine A, Simon F, et al. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. The French Pediatric HIV Infection Study Group. *JAMA*. 1996;275(8):606–10.
16. Scott GB, Hutto C, Makuch RW, Mastrucci MT, O'Connor T, Mitchell CD, et al. Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*. 1989;321(26):1791–6.

17. Ferrand RA, Corbett EL, Wood R, Hargrove J, Chiratidzo E, Cowan F, et al. AIDS among older children and adolescents in Southern Africa: projecting the time course and magnitude of the epidemic. *AIDS*. 2009;23(15):2039–46.
18. Sánchez JM, Ramos Amador JT, Fernández de Miguel S, González Tomé M, Rojo Conejo P, Fernando Vivas P. Impact of highly active antiretroviral therapy on the morbidity and mortality in Spanish human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(10):863–7.
19. Gibb DM, Duong T, Tookey PA, Sharland M, Tudor-Williams G, Novelli V, et al. Decline in mortality, AIDS, and hospital admissions in perinatally HIV-1 infected children in the United Kingdom and Ireland. *BMJ*. 2003;327(7422):1019.
20. Resino S, Resino R, Micheloud D, Gutie DG, Le JA, Ciria L, et al. Long-Term Effects of Highly Active Antiretroviral Therapy in Pretreated, Vertically HIV Type 1 – Infected Children: 6 Years of Follow-Up. *Clin Infect Dis*. 2006;42(6):862–9.
21. Van Rie A, Dow A, Mupuala A, Stewart P. Neurodevelopmental trajectory of HIV-infected children accessing care in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Dec;52(5):636–42.
22. Sainz T, Serrano-Villar S, Díaz L, González-Tomé MI, Gurbindo MD, José MI, et al. The CD4/CD8 Ratio as a Marker T-cell Activation, Senescence and Activation/Exhaustion in Treated HIV-Infected Children and Young Adults. *AIDS*. 2013 Feb 21;27(9):1513–6.
23. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J Pathol*. 2008;214(2):231–41.
24. Puthanakit T, Ananworanich J, Vonthanak S, Kosalaraksa P, Hansudewechakul R, van der Lugt J, et al. Cognitive function and neurodevelopmental outcomes in HIV-infected Children older than 1 year of age randomized to early versus deferred antiretroviral therapy: the PREDICT neurodevelopmental study. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 May;32(5):501–8.
25. Smith R, Chernoff M, Williams PL, Malee KM, Sirois P, Kammerer B, et al. Impact of HIV severity on cognitive and adaptive functioning during childhood and adolescence. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Jun;31(6):592–8.
26. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(18):1173–80.
27. Martinson NA, Morris L, Johnson J, Gray GE, Pillay V, Ledwaba J, et al. Women exposed to single-dose nevirapine in successive pregnancies: effectiveness and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *AIDS*. 2009 Apr 27;23(7):809–16.
28. Bedri A, Gudetta B, Isehak A, Kumbi S, Lulseged S, Mengistu Y, et al. (SWEN) Study Team. Extended-dose nevirapine to 6 weeks of age for infants to prevent HIV transmission via breastfeeding in Ethiopia, India, and Uganda: an analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2008 Jul 26;372(9635):267–9.
29. González M, Ramos Amador J, Guillén Martín S, Gallego E. Effects of highly active antiretroviral therapy duration and regimen on risk for mother-to-child transmission of HIV in Johannesburg, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;54(1):35–41.
30. González Tomé MI, Ramos Amador JT, Guillén Martín S, Muñoz Gallego E, Sánchez Granados J, Solís Villamarzo I, et al. Evolución de la transmisión vertical del VIH y posibles factores involucrados. 2013;62(1):25–31.
31. Guillén S et al. Spanish Cohort of HIV infected mother-infant pairs. Vertical transmission. XV International AIDS Conference. Bangkok. 2004. p. ThuPeB7113.
32. Lilian R, Kalk E, Technau K-G, Sherman G. Birth Diagnosis of HIV Infection on Infants to Reduce Infant Mortality and Monitor for Elimination of Mother-to-Child Transmission. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Apr 9;32(10):1080–5.

33. Unite for children, unite against aids campaign evaluation [Internet]. 2010. Available from: <http://www.unicef.org/evaluation/files/UNICEF/>
34. Cuenta atrás hasta cero: plan mundial para eliminar las nuevas infecciones por VIH en niños para el 2015 y mantener con vida a sus madres [Internet]. Ginebra, ONUSIDA. 2011 [cited 2013 Feb 18]. Available from: <http://www.unaids.org/>
35. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;229:868–71.
36. Broder S, Gallo RC. A pathogenic retrovirus (HTLV-III) linked to AIDS. *N Engl J Med*. 1984;311(20):1292–7.
37. Clavel F, Guyader M, Guétard D, Sallé M, Montagnier L, Alizon M. Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2. *Nature*. 1986;324(6089):691–5.
38. Zhu P, Winkler H, Chertova E, Taylor KA, Roux KH. Cryoelectron Tomography of HIV-1 Envelope Spikes: Further Evidence for Tripod-Like Legs. *PLoS Pathog*. 2008;4(11):e1000203.
39. Watts JM, Dang KK, Gorelick RJ, Leonard CW, Bess J, Swanstrom R, et al. Architecture and Secondary Structure of an Entire HIV-1 RNA Genome. *Nature*. 2010;460(7256):711–6.
40. Greene WC, Peterlin BM. Charting HIV 's remarkable voyage through the cell : Basic science as a passport to future therapy. *Nat Med*. 2002;8(7):673–80.
41. Mohammadi P, Desfarges S, Bartha I, Joos B, Zangger N, Muñoz M, et al. 24 Hours in the Life of HIV-1 in a T Cell Line. Emerman M, editor. *PLoS Pathogens*. 2013 Jan 31;9(1):e1003161.
42. Murray JM, Kelleher AD, Cooper DA. Timing of the components of the HIV life cycle in productively infected CD4+ T cells in a population of HIV-infected individuals. *J Virol*. 2011 Oct;85(20):10798–805.
43. Timeline / History of AIDS [Internet]. [cited 2013 Mar 18]. Available from: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSActivities/>
44. Nakashima H, Matsui T, Harada S, Kobayashi N, Matsuda A, Ueda T, et al. Inhibition of replication and cytopathic effect of human T cell lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus by 3'-azido-3'-deoxythymidine in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986 Dec;30(6):933–7.
45. Yarchoan R, Klecker RW, Weinhold KJ, Markham PD, Lysterly HK, Durack DT, et al. Administration of 3'-azido-3'-deoxythymidine, an inhibitor of HTLV-III/LAV replication, to patients with AIDS or AIDS-related complex. *Lancet*. 1986;1(8481):575–80.
46. McKinney RE, Maha MA, Connor EM, Feinberg J, Scott GB, Wulfsohn M, et al. A multicenter trial of oral zidovudine in children with advanced human immunodeficiency virus disease. The Protocol 043 Study Group. *N Engl J Med*. 1991;324(15):1018–25.
47. Weidle PJ, Abrams EJ, Gvetadze R, Rivadeneira E, Kline MW. A Simplified Weight-Based Method for Pediatric Drug Dosing for Zidovudine and Didanosine in Resource-Limited Settings. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Jan;25(1):59–64.
48. Gonzalez-Tomé MI, Ramos-Amador JT, Sanchez Granados JM, Guillén S, Rojo P, Ruiz Contreras J. Efectividad de la terapia antirretroviral en niños con infección por VIH-1 . Corte transversal. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62(1):32–7.
49. Luzirua K, Bryson Y, Krogstad P, Robinson J, Techenberg B, Lamson M, et al. Combination treatment with Zidovudine, didanosine and nevirapine in infants with HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 1997;336:1343–9.
50. Van Rossum AM, Fraaij PL, de Groot R. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Lancet Infect Dis*. 2002 Feb;2(2):93–102.
51. Verweel G, Saavedra-Lozano J, van Rossum AM, Ramilo O, de Groot R. Initiating highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children in Europe and the United States: comparing clinical practice to guidelines and literature evidence. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Nov;25(11):987–94.

52. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Retrovir®. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/
53. Colaborativo español para la infección VIH pediátrica (C.E.V.I.H.P). Manual práctico de la infección por VIH en el niño. 2ª ed. Barcelona: Prous Science; 2000.
54. Summary of Product Characteristics, Videx® (didanosine). Feb 2010. [Internet]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/docs/>
55. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Videx®. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/
56. www.HIVpharmacology.com [Internet]. Available from: www.HIVpharmacology.com
57. Welch S, Sharland M, Lyall H, Tudor-Williams G, Niehues T, Wintergerst U, et al. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. *HIV Med.* 2009 Nov;10(10):591–613.
58. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. HIVID®. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/
59. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. DrugSafety/DrugShortages. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/DrugShortages/>
60. Pizzo PA, Butler K, Balis F, Brouwers E, Hawkins M, Eddy J, et al. Dideoxycytidine alone and in an alternating schedule with zidovudine in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr.* 1990;117(5):799–808.
61. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Zerit®. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/
62. European Summary of Product Characteristics, Zerit® (stavudine). April 2011 [Internet]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/docs/>
63. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Zerit®/EPAR. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
64. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Epivir®/EPAR. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
65. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Epivir®. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/
66. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Pharmacokinetic study of once-daily versus twice-daily abacavir and lamivudine in HIV type-1-infected children aged 3–<36 months. *Antivir Ther.* 2010 Jan;15(3):297–305.
67. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Sustiva®. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/
68. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Ziagen®/EPAR. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
69. Mallal S. PREDICT-1: a novel randomised prospective study to determine the clinical utility of HLA-B*5701 screening to reduce abacavir hypersensitivity in HIV-1 infected subjects (study CNA106030). 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia; 2007.
70. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. [Internet]. HIV clinical trials. Available from: <http://www.hivatis.org>
71. Puthanakit T, Bunupuradah T, Kosalaraksa P, Vibol U, Hansudewechakul R, Ubolyam S, et al. Prevalence of human leukocyte antigen-B*5701 among HIV-infected children in Thailand and Cambodia: implications for abacavir use. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Mar;32(3):252–3.

72. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Viread®. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/
73. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Viread®/EPAR. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
74. Purswani M, Patel K, Kopp JB, Seage G, Chernoff M, Hazra R, et al. Tenofovir treatment duration predicts proteinuria in a multiethnic United States Cohort of children and adolescents with perinatal HIV-1 infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 May;32(5):495–500.
75. Rujuta B. Tenofovir Alafenamide (GS-7340) Is Not a Substrate for Renal Organic Anion Transporters (OAT) and Does Not Exhibit OAT-dependent Cytotoxicity. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection (CROI). Atlanta, EEUU; 2013.
76. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Emtriva®. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/
77. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Emtriva®/EPAR. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
78. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Viramune®/EPAR. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
79. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Viramune®. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/
80. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Sustiva®. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/
81. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Sustiva®/EPAR. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
82. European Summary of Product Characteristics, Sustiva® (efavirenz). July 2011 [Internet]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/docs/>
83. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Intelence®. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/
84. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Intelence®/EPAR. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
85. Königs C, Feiterna-Sperling C, Esposito S, Viscoli C, Rosso R, Kakuda TN, et al. Pharmacokinetics and short-term safety and tolerability of etravirine in treatment-experienced HIV-1-infected children and adolescents. *AIDS*. 2012 Feb 20;26(4):447–55.
86. Lyseng-Williamson K. Etravirine: a guide to its use in treatment-experienced pediatric patients with HIV-1 infection in the US. *Paediatr Drugs*. 2012;14(5):345–50.
87. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Edurant®. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/
88. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Edurant®/EPAR. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
89. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Complera®. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/
90. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Eviplera®/EPAR. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
91. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Invisase®/Fortovase®. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/

92. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. invirase®/EPAR. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
93. Haznedar J, Zhang A, Labriola-Tompkins E. A pharmacokinetic study of ritonavir-boosted saquinavir in HIV-infected children 4 months to <6 years old. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). San Francisco, USA; 2010.
94. Ananworanich J, Kosalaraksa P, Hill A, Siangphoe U, Bergshoeff A, Pancharoen C, et al. Team, HIV-NAT 017 Study. Pharmacokinetics and 24-week efficacy/safety of dual boosted saquinavir/lopinavir/ritonavir in nucleoside-pretreated children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(10):874–9.
95. Grub S, Delora P, Lüdin E, Duff F, Fletcher C V, Brundage RC, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of saquinavir in pediatric patients with human immunodeficiency virus infection. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2002 Mar;71(3):122–30.
96. Bunupuradah T, van der Lugt J, Kosalaraksa P, Engchanil C, Boonrak P, Puthanakit T, et al. Team, HIV-NAT 017 Study. Safety and efficacy of a double-boosted protease inhibitor combination, saquinavir and lopinavir/ritonavir, in pretreated children at 96 weeks. *Antivir Ther*. 2009;14(2):241–8.
97. Hoffmann F, Notheis G, Wintergerst U, Eberle J, Gürtler L, Belohradsky BH. Comparison of ritonavir plus saquinavir- and nelfinavir plus saquinavir-containing regimens as salvage therapy in children with human immunodeficiency type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(1):47–51.
98. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Norvir®/EPAR. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
99. Chadwick EG, Rodman JH, Britto P, Powell C, Palumbo P, Luzuriaga K, et al. Ritonavir-Based Highly Active Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Infants Younger Than 24 Months of Age. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Sep;24(9):793–800.
100. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Norvir®. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/
101. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Crixivan®. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/
102. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Crixivan®/EPAR. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
103. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Viracept®/EPAR. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
104. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Viracept®. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/
105. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Agenerase®. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/
106. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Agenerase®. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
107. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Kaletra®. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/
108. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Kaletra®/EPAR. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
109. McArthur MA, Kalu S, Foulks AR, Aly AM, Jain SK, Patel JA. Twin preterm neonates with cardiac toxicity related to lopinavir/ritonavir therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Dec;28(12):1119–20.
110. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Reyataz®. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/

111. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Reyataz®. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
112. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Lexiva®. Available from:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/
113. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Telzir®/EPAR. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
114. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Aptivus®. Available from:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/
115. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Aptivus®/EPAR. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
116. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. prezista®. Available from:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/
117. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Prezista®/EPAR. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
118. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Fuzeon®. Available from:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/
119. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Fuzeon®/EPAR. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
120. Church JA, Hughes M, Chen J, Palumbo P, Mofenson LM, Delora P, et al. Long Term Tolerability and Safety of Enfuvirtide for Human Immunodeficiency Virus 1-Infected Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Aug;23(8):713–8.
121. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Selzentry®. Available from:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/
122. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Celsentri®/EPAR. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
123. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Isentress®. Available from:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/
124. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Isentress®/EPAR. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
125. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Combivir®. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
126. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Combivir®. Available from:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/
127. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Trizivir®. Available from:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/
128. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Trizivir®/EPAR. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
129. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Turvada®/EPAR. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
130. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Truvada®. Available from:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/
131. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Epzicom®. Available from:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/

132. EUROPEAN MEDICINES AGENCY [Internet]. Kivexa®/EPAR. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR/
133. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Atripla®. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/
134. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Atripla®/EPAR.
135. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Stribild®. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/
136. ICAAC: Single-Dose PRO 140 Reduces HIV Levels for at least 10 Days [Internet]. [cited 2013 Feb 26]. Available from: http://www.aidsmeds.com/articles/hiv_pro140_pregenics_1667_17250.shtml
137. A Trial of Observed Long-acting, Anti-HIV Treatment With a Monoclonal CCR5 Antibody (PRO 140) as an Adjunct to a New, Optimized, Oral Antiretroviral Regimen in HIV-infected Injection Drug Users With Viral Rebound and Documented Poor Adherence [Internet]. [cited 2011 Feb 26]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/>
138. TNX-355 With Optimized Background Therapy (OBT) in Treatment-Experienced Subjects With HIV-1 [Internet]. [cited 2013 Feb 26]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/>
139. Pace CS, Fordyce MW, Franco D, Kao CY, Seaman MS, Ho DD. Anti-CD4 monoclonal antibody ibalizumab exhibits breadth and potency against HIV-1, with natural resistance mediated by the loss of a V5 glycan in envelope. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;62(1):1–9.
140. HIV Attachment Inhibitor to Treat Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infections [Internet]. [cited 2012 Feb 26]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/>
141. Nettles RE, Schürmann D, Zhu L, Stonier M, Huang SP, Chang I, et al. Pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BMS-663068, an oral HIV-1 attachment inhibitor in HIV-1-infected subjects. *J Infect Dis*. 2012;206(7):1002–11.
142. Efficacy, Safety, and Tolerability of Cenicriviroc (CVC) in Combination With Truvada or Sustiva Plus Truvada in HIV 1-infected, Antiretroviral Treatment-naïve, Adult Patients Infected With Only CCR5-tropic Virus [Internet]. [cited 2013 Feb 26]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/>
143. Klibanov OM, Williams SH, Iler CA. Cenicriviroc, an orally active CCR5 antagonist for the potential treatment of HIV infection. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010;11(8):940–50.
144. A Study to Evaluate the Effect of Boceprevir and Telaprevir on Dolutegravir Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects (ING115697) [Internet]. [cited 2013 Feb 26]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/>
145. Karmon SL, Markowitz M. Next-Generation Integrase Inhibitors: Where to After Raltegravir? *Drugs*. 2013;73(3):213–28.
146. Vernazza P, Wang C, Pozniak A, Weil E, Pulik P, Cooper DA, et al. Efficacy and Safety of Lersivirine (UK-453,061) Versus Efavirenz in Antiretroviral Treatment-Naïve HIV-1-Infected Patients: Week 48 Primary Analysis Results From an Ongoing, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase IIb Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(2):171–9.
147. Hicks C, Clay P, Redfield R, Lalezari J, Liporace R, Schneider S, et al. Safety, Tolerability, and Efficacy of KP-1461 as Monotherapy for 124 Days in Antiretroviral-Experienced, HIV Type 1-Infected Subjects. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29(2):250–5.
148. Cahn P, Altclas J, Martins M, Losso M, Cassetti I, Cooper DA, et al. Antiviral activity of apricitabine in treatment-experienced HIV-1-infected patients with M184V who are failing combination therapy. *HIV Med*. 2011;12(6):334–42.

149. Colucci P, Pottage JC, Robison H, Turgeon J, Ducharme MP. Effect of a single dose of ritonavir on the pharmacokinetic behavior of elvucitabine, a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, administered in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(2):646–50.
150. Ghosh RK, Ghosh SM, Chawla S. Recent advances in antiretroviral drugs. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(1):31–46.
151. Karasavvas N, Billings E, Rao M, Williams C, Zolla-Pazner S, Bailer RT, et al. The Thai Phase III HIV Type 1 Vaccine trial (RV144) regimen induces antibodies that target conserved regions within the V2 loop of gp120. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28(11):1444–57.
152. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). 2013.
153. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children—A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) [Internet]. [cited 2013 Feb 26]. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>
154. King JR, Kimberlin DW, Aldrovandi GM, Acosta EP. Antiretroviral pharmacokinetics in the paediatric population: a review. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(14):1115–33.
155. Ponnet M, Frederix K, Petdachai W, Wilson D, Eksaengsri A, Zachariah R. A drug dosage table is a useful tool to facilitate prescriptions of antiretroviral drugs for children in Thailand. *Int J STD AIDS*. 2005;16(6):420–6.
156. Goode M, McMaugh A, Crisp J, Wales S, Ziegler JB. Adherence issues in children and adolescents receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS care*. 2003 Jun;15(3):403–8.
157. Esteban Gómez MJ, Escobar Rodríguez I, Vicario Zubizarreta MJ, Climente Pollán J, Herreros de Tejada A. Influencia de las características del tratamiento antirretroviral en la adherencia del paciente pediátrico. *Farm Hosp*. 2004;28:34–9.
158. Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population. Committee for medicinal products for human use (CHMP) [Internet]. 2006 [cited 2013 Feb 27]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/
159. Svirskis D, Toh M, Ram S. The use of ethanol in paediatric formulations in New Zealand. *Eur J Pediatr*. 2013 Feb 26;[Epub ahead of print].
160. Bagenda A, Barlow-Mosha L, Bagenda D, Sakwa R, Fowler MG, Musoke PM. Adherence to tablet and liquid formulations of antiretroviral medication for paediatric HIV treatment at an urban clinic in Uganda. *Ann Trop Paediatr*. 2011;31(3):235–45.
161. Krogstad P, Wiznia A, Luzuriaga K, Dankner W, Nielsen K, Gersten M, et al. Treatment of human immunodeficiency virus 1-infected infants and children with the protease inhibitor nelfinavir mesylate. *Clin Infect Dis*. 1999 May;28(5):1109–18.
162. Medina-Claros AF, Mellado-Peña MJ, Baquero-Artigao F. Bases para el uso clínico de fármacos para niños. Situación actual de uso de fármacos pediátricos en España. *Anales de Pediatría Continuada*. 2008 Dec;6(6):380–4.
163. Situación de uso de fármacos en niños: definiciones [Internet]. [cited 2013 Feb 27]. Available from: <http://www.aeped.es/comite-medicamentos>
164. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*. 2000;320(7227):79–82.
165. Reglamento (CE) n° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico. [Internet]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

166. REGULATION (EC) No 1901/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL. Official Journal of the European Union. 27.12.2006(L 378/1).
167. The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation [Internet]. [cited 2013 Feb 27]. Available from: <http://www.ema.europa.eu/>
168. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population [Internet]. [cited 2013 Feb 27]. Available from: <http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/docs/>
169. Paediatric European Network for Treatment of AIDS [Internet]. Trials. Available from: <http://www.pentatrials.org/>
170. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Five year follow up of vertically HIV infected children in a randomised double blind controlled trial of immediate versus deferred zidovudine: the PENTA 1 trial. Arch Dis Child. 2001 Mar;84(3):230–6.
171. Burger DM, Bergshoeff AS, De Groot R, Gibb D, Walker S, Tréluyer JM, et al. Maintaining the nelfinavir trough concentration above 0.8 mg/L improves virologic response in HIV-1-infected children. J Pediatr. 2004 Sep;145(3):403–5.
172. Gibb DM, Goodall RL, Giacomet V, McGee L, Compagnucci A, Lyall H. Adherence to prescribed antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children in the PENTA 5 trial. Pediatr Infect Dis J. 2003 Jan;22(1):56–62.
173. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. Lancet. 2002 Mar 2;359(9308):733–40.
174. Litalien C, Faye A, Compagnucci A, Giaquinto C, Harper L, Gibb DM, et al. Pharmacokinetics of nelfinavir and its active metabolite, hydroxy-tert-butylamide, in infants perinatally infected with human immunodeficiency virus type 1. Pediatr Infect Dis J. 2003 Jan;22(1):48–55.
175. Aboulker JP, Babiker A, Chaix ML, Compagnucci A, Darbyshire J, Debré M, et al. Highly active antiretroviral therapy started in infants under 3 months of age: 72-week follow-up for CD4 cell count, viral load and drug resistance outcome Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). AIDS. 2004;18(2):237–45.
176. Green H, Gibb DM, Compagnucci A, Giacomet V, de Rossi A, Harper L, et al. A randomized controlled trial of genotypic HIV drug resistance testing in HIV-1-infected children: the PERA (PENTA 8) trial. Antivir Ther. 2006;11(7):857–67.
177. Babiker A, Castro nee Green, H Compagnucci A, Fiscus S, Giaquinto C, Gibb D, Harper L, et al. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. Lancet Infect Dis. 2011 Apr;11(4):273–83.
178. Bergshoeff A, Burger D, Verweij C, Farrelly L, Flynn J, Le Prevost M, et al. Plasma pharmacokinetics of once-versus twice-daily lamivudine and abacavir: simplification of combination treatment in HIV-1-infected children (PENTA-13). Antivir Ther. 2005;10(2):239–46.
179. LePrevost M, Green H, Flynn J, Head S, Clapson M, Lyall H, et al. Adherence and acceptability of once daily Lamivudine and abacavir in human immunodeficiency virus type-1 infected children. Pediatr Infect Dis J. 2006 Jun;25(6):533–7.
180. Paediatric European Network for Treatment of AIDS. Response to planned treatment interruptions in HIV infection varies across childhood. AIDS. 2010 Jan 16;24(2):231–41.
181. Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. N Engl J Med. 2004 Mar 4;350(10):1023–35.
182. Shafer RW. Rationale and uses of a public HIV drug-resistance database. J Infect Dis. 2006 Sep 15;194(Suppl 1):S51–8.

183. Liu TF, Shafer RW. Web resources for HIV type 1 genotypic-resistance test interpretation. *Clin Infect Dis*. 2006 Jun 1;42(11):1608–18.
184. Stanford University HIV drug resistance database. [Internet]. [cited 2013 Feb 28]. Available from: <http://hivdb.stanford.edu>
185. Rhee SY, Gonzales MJ, Kantor R, Betts BJ, Ravela J, Shafer RW. Human immunodeficiency virus reverse transcriptase and protease sequence database. *Nucleic Acids Res*. 2003;31(1):298–303.
186. Holguín A, de Mulder M, Yebra G, López M, Soriano V. Increase of non-B subtypes and recombinants among newly diagnosed HIV-1 native Spaniards and immigrants in Spain. *Curr HIV Res*. 2008;6(4):327–34.
187. Holguín A, Lospitao E, López M, de Arellano ER, Pena MJ, del Romero J, et al. Genetic characterization of complex inter-recombinant HIV-1 strains circulating in Spain and reliability of distinct rapid subtyping tools. *J Med Virol*. 2008;80(3):383–91.
188. Geretti AM. HIV-1 subtypes: epidemiology and significance for HIV management. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19(1):1–7.
189. De Mulder M, Yebra G, Martín L, Prieto L, Mellado MJ, Rojo P, et al. Drug resistance prevalence and HIV-1 variant characterization in the naive and pretreated HIV-1-infected paediatric population in Madrid, Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Oct;66(10):2362–71.
190. De Mulder M, Yebra G, Navas A, Martin L, de Jose MI, Navarro ML, et al. Trends in drug resistance prevalence in HIV-1-infected children in Madrid: 1993 to 2010 analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Nov;31(11):e213–21.
191. Nso AP, Larru B, Bellón JM, Mellado MJ, Ramos JT, González MI, et al. Comparison of levels of antiretroviral drugs with efficacy in children with HIV infection. *Indian J Pediatr*. 2010 Apr;77(4):397–402.
192. Johnson VA, Calvez V, Günthard HF, Paredes R, Pillay D, Shafer R, et al. 2011 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med*. 2011;19(4):156–64.
193. Gilliam PP, Ellen JM, Leonard L, Kinsman S, Jevitt CM, Straub DM. Transition of adolescents with HIV to adult care: characteristics and current practices of the adolescent trials network for HIV/AIDS interventions. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2011;22(4):283–94.
194. Foster C, Waelbrouck A, Peltier A. Adolescents and HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2007;2(5):431–6.
195. Guillén-Martín S, Ramos- Amador JT, Resino-García R, Bellón-Cano JM. Cambios epidemiológicos en nuevos diagnósticos de infección por el VIH-1 en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2005 Sep;63(3):199–202.
196. Guillen S. Infección VIH pediátrica de la comunidad de Madrid. Estudio descriptivo de aspectos epidemiológicos y clínicos. Universidad Complutense de madrid; 2006.
197. Vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA en España. Situación a 30 de junio de 2012. [Internet]. [cited 2013 Mar 18]. Available from: <http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/>
198. England K, Thorne C, Pembrey L, Newell ML. Policies and practices for the clinical management of HIV/HCV coinfecting children in Europe: an epidemiological survey. *Eur J Pediatr*. 2009 Aug;168(8):915–7.
199. Healy SA, Gupta S, Melvin AJ. HIV/HBV coinfection in children and antiviral therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(3):251–63.
200. Mutwa PR, Boer KR, Rusine JB, Muganga N, Tuyishimire D, Reiss P, et al. Hepatitis B virus prevalence and vaccine response in HIV-infected children and adolescents on combination antiretroviral therapy in Kigali, Rwanda. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Mar;32(3):246–51.
201. Bazzano AT, Mangione-Smith R, Schonlau M, Suttrop MJ, Brook RH. Off-label prescribing to children in the United States outpatient setting. *Acad Pediatr*. 2009;9(2):81–8.
202. Kapogiannis BG, Soe MM, Nesheim SR, Abrams EJ, Carter RJ, Farley J, et al. Mortality trends in the US Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study (1986-2004). *Clin Infect Dis*. 2011 Nov;53(10):1024–34.

203. Viciano P, Miralles-Martín P, Knobel H, Gatell JM. Prevention of opportunistic infections in the protease inhibitor era. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1998;16(suppl 1):1–10.
204. Guillén S, Ramos JT, Resino R, Bellón JM, Muñoz MA. Impact on weight and height with the use of HAART in HIV-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Apr;26(4):334–8.
205. Sharland M, Blanche S, Castelli G, Ramos J, Gibb DM et al. PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy, 2004. *HIV Med*. 2004 Jul;5 Suppl 2:61–86.
206. Riordan A, Judd A, Boyd K, Cliff D, Doerholt K, Lyall H, et al. Tenofovir use in human immunodeficiency virus-1-infected children in the United kingdom and Ireland. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Mar;28(3):204–9.
207. Briz V, Palladino C, Navarro ML, Jiménez de Ory S, González-Tomé M, León J, et al. Etravirine-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected paediatric patients. *HIV Med*. 2011;12(7):442–6.
208. Espiau M, Soler-Palacín P, Paredes R, Martín-Nalda A, Bargalló E, Figueras C. Maraviroc intensification for suboptimal CD4⁺ T cell response in a perinatally HIV-infected adolescent. *AIDS*. 2011;25(9):1243–4.
209. Briz V, León-Leal JA, Palladino C, Moreno-Perez D, Jimenez de Ory S, De José MI, et al. Potent and sustained antiviral response of raltegravir-based highly active antiretroviral therapy in HIV type 1-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Mar;31(3):273–7.
210. Kirk BL, Gomila A, Matshaba M, Marape M, Joel DR, Anabwani G, et al. Early Outcomes of Darunavir- and/or Raltegravir-based Antiretroviral Therapy in Children with Multidrug-Resistant HIV at a Pediatric Center in Botswana. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2013 Jan 11;12(2):90–4.
211. Fernandez-Cooke E, Santos MT, Gonzalez-Granado LI, Blazquez D, Taida M, Ramos JT, et al. Off-label antirretrovirals in pediatrics: Use in a cohort of HIV-infected children. 27th annual meeting of the European society for paediatric infectious Diseases. (ESPID). Bruselas, Belgica; 2009.
212. Fraaij PL, Verweel G, van Rossum AM, Hartwig NG, Burger DM, de Groot R. Indinavir/low-dose ritonavir containing HAART in HIV-1 infected children has potent antiretroviral activity, but is associated with side effects and frequent discontinuation of treatment. *Infection*. 2007 Jun;35(3):186–9.
213. Lewis LL, Venzon D, Church J, Farley M, Wheeler S, Keller A, et al. Lamivudine in Children with Human Immunodeficiency Virus Infection : A Phase 1 / 11 Study. *J Infect Dis*. 1996;174(1):16–25.
214. James JS. 3TC: combination trial stopped early as clinical benefit shown. *AIDS Treat News*. 1996;252:5.
215. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) [Internet]. [cited 2012 Feb 26]. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/>
216. Rutstein RM, Feingold A, Meislich D, Word B, Rudy B. Protease inhibitor therapy in children with perinatally acquired HIV infection. *AIDS*. 1997 Oct;11(12):F107–11.
217. Kline MW, Fletcher C V, Harris AT, Evans KD, Brundage RC, Rimmel RP, et al. A pilot study of combination therapy with indinavir, stavudine (d4T), and didanosine (ddI) in children infected with the human immunodeficiency virus. *J Pediatr*. 1998;132(3 Pt 1):543–6.
218. Giacomet V, Mora S, Martelli L, Merlo M, Sciannamblo M, Viganò A. A 12-month treatment with tenofovir does not impair bone mineral accrual in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40(4):448–50.
219. Hazra R, Balis FM, Tullio AN, DeCarlo E, Worrell CJ, Steinberg SM, et al. Pharmacokinetics of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Human Immunodeficiency Single-Dose and Steady-State Pharmacokinetics of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Human Immunodeficiency. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(1):124–9.
220. Gafni RI, Hazra R, Reynolds JC, Maldarelli F, Tullio AN, DeCarlo E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy: impact on bone mineral density in HIV-infected children. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):e711–8.

221. Hazra R, Gafni RI, Maldarelli F, Balis FM, Tullio AN, DeCarlo E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy for pediatric HIV infection. *Pediatrics*. 2005 Dec;116(6):e846–54.
222. Steigbigel RT, Cooper DA, Teppler H, Eron JJ, Gatell JM, Kumar PN, et al. Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. *Clin Infect Dis*. 2010 Feb 15;50(4):605–12.
223. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359(14):1429–41.
224. Ramos JT, Gonzalez Tome MI, Rojo P. Experience with tenofovir disoproxil fumarate in heavily pretreated HIV-infected children. XV International AIDS Conference (IAS). Bangkok, Thailand; 2004.
225. Airoldi M, Zaccarelli M, Bisi L, Bini T, Antinori A, Mussini C, et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Prefer Adherence*. 2010;13(4):115–25.
226. Cossarini F, Salpietro S, Galli L, Gianotti N, Nozza S, Spagnuolo V, et al. Monotherapy with atazanavir as a simplification strategy: results from an observational study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Jul 1;60(3):e101–3.
227. Walters E, Reichmuth K, Dramowski A, Marais BJ, Cotton MF, Rabie H. Antiretroviral regimens containing a single protease inhibitor increase risk of virologic failure in young HIV-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Apr;32(4):361–3.
228. Kosalaraksa P, Ananworanich J, Puthanakit T, Pinyakorn S, Lumbiganon P, Chuanjaroen T, et al. Long-term lopinavir/ritonavir monotherapy in HIV-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Apr;32(4):350–3.
229. Neth O, Falcon-Neyra L, Ruiz-Valderas R, León Leal JA, Obando I, Alvarez Del Vayo Benito C, et al. Simplified human immunodeficiency virus maintenance therapy in virologically suppressed children with Ritonavir-boosted protease inhibitor monotherapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(10):917–8.
230. JT Ramos Amador. Ensayos clínicos en niños infectados por VIH.
231. McKinney RE, Maha MA, Connor EM, Feinberg J, Scott GB, Wulfsohn M, et al. A multicenter trial of oral zidovudine in children with advanced human immunodeficiency virus disease. The Protocol 043 Study Group. *N Engl J Med*. 1991;324(15):1018–25.
232. Lorenzen T, Walther I, Stoehr A, Salzberger B, Plettenberg A. Effective treatment of patients in a deep salvage situation with “non-active HAART”: experiences with the expert advice system RADATA. *Infection*. 2009 Dec;37(6):528–33.
233. Sáez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, Rode RA, Gomez P, Handelsman E, et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Mar;22(3):216–24.
234. Rusconi S, Giacomet V, Mameli C, Viganò A, Viganò O, Adorni F, et al. Efficacy and safety of a dual boosted protease inhibitor-based regimen, atazanavir and fosamprenavir/ritonavir, against HIV: experience in a pediatric population. *BMC Infect Dis*. 2012 Jan;12:179.
235. Courter JD, Giroto JE, Salazar JC. Tipranavir: a new protease inhibitor for the pediatric population. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008 Dec;6(6):797–803.
236. McKeage K, Scott LJ. Darunavir: in treatment-experienced pediatric patients with HIV-1 infection. *Paediatr Drugs*. 2010;12(2):123–31.
237. Paediatric European Network for Treatment of AIDS. A randomized double-blind trial of the addition of lamivudine or matching placebo to current nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor therapy in HIV-infected children: the PENTA-4 trial. *AIDS*. 1998 Oct 1;12(14):F151–60.

238. Kline MW, Blanchard S, Fletcher C V, Shenep JL, McKinney RE, Brundage RC, et al. A phase I study of abacavir (1592U89) alone and in combination with other antiretroviral agents in infants and children with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 330 Team. *Pediatrics*. 1999;103(4):e47.
239. McKinney RE, Rodman J, Hu C, Britto P, Hughes M, Smith ME, et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily regimen of emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected, therapy-naïve children and adolescents: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol P1021. *Pediatrics*. 2007 Aug;120(2):e416–23.
240. Lapphra K, Vanprapar N, Chearskul S, Phongsamart W, Chearskul P, Prasitsuebsai W, et al. Efficacy and tolerability of nevirapine- versus efavirenz-containing regimens in HIV-infected Thai children. *Int J Infect Dis*. 2008 Nov;12(6):e33–8.
241. Ellenberg JH, Machine E, Boiditswe S, Steenhoff AP, Rutstein R, Anabwani G, et al. Association Between Efavirenz-Based Compared With Nevirapine-Based Antiretroviral Regimens and Virological Failure in HIV-Infected Children. *JAMA*. 2013;309(17):1803–9.
242. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, Mujuru HA, Barlow-Mosha L, Kamthunzi P, et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med*. 2012 Jun 21;366(25):2380–9.
243. Briz V, García D, Méndez-Lagares G, Ruiz-Mateos E, de Mulder M, Moreno-Pérez D, et al. High prevalence of X4/DM-tropic variants in children and adolescents infected with HIV-1 by vertical transmission. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Dec;31(10):1048–52.
244. Mueller BU, Nelson RP, Sleasman J, Zuckerman J, Heath-Chiozzi M, Steinberg SM, et al. A phase I/II study of the protease inhibitor ritonavir in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*. 1998;101(3 Pt 1).
245. Kline MW, Fletcher C V, Harris AT, Evans KD, Brundage RC, Remmel RP, et al. A pilot study of combination therapy with indinavir, stavudine (d4T), and didanosine (ddI) in children infected with the human immunodeficiency virus. *J Pediatr*. 1998;132(3 Pt 1):543–6.
246. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Label and Approval History. Ziagen®. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/
247. Kearney BP, Abadi J, Rosenberg M. Pharmacokinetics of Tenofovir DF Oral Suspension in HIV-1-infected Children between 2 and 8 Years of Age. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). San Francisco, USA; 2004.
248. Purdy JB, Gafni RI, Reynolds JC, Zeichner S, Hazr R. Decreased bone mineral density with off-label use of tenofovir in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr*. 2008;152(4):582–4.
249. Rojo -Conejo P, Ramos- Amador JT, García -Piñar L, Ruano- Fajardo C, Sánchez- Granados JM, González -Tomé MI et al. Disminución de la mineralización ósea en el niño con VIH en tratamiento antirretroviral de gran actividad. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60(3):249–53.
250. Ellis KJ, Shypailo RJ, Hardin DS, Perez MD, Motil KJ, Wong WW, et al. Z score prediction model for assessment of bone mineral content in pediatric diseases. *J Bone Miner Res*. 2001 Sep;16(9):1658–64.
251. Giacomet V, Cattaneo D, Viganò A, Nannini P, Manfredini V, Ramponi G, et al. Tenofovir-induced Renal Tubular Dysfunction in Vertically HIV-infected Patients Associated With Polymorphisms in ABCC2, ABCC4 and ABCC10 Genes. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Oct;32(10):e403–e405.
252. Luzuriaga K, Bryson Y, McSherry G, Robinson J, Stechenberg B, Scott G, et al. Pharmacokinetics , Safety , and Activity of Nevirapine in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Children. *J Infect Dis*. 1996 Oct;174(4):713–21.
253. Elsayed RK, Caldwell DJ. Etravirine: A novel nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor for managing human immunodeficiency virus infection. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(3):193–205.
254. Khanlou H, Valdes-Sueiras M, Farthing C. Peripheral Neuropathy Induced by Lopinavir-Saquinavir-Ritonavir Combination Therapy in an HIV-Infected Patient. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2007 Sep;6(3):155.

255. Brew BJ. The peripheral nerve complications of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Muscle Nerve*. 2003 Nov;28(5):542–52.
256. Piroth L, Grappin M, Petit JM, Buisson M, Duong M, Chavanet P, et al. Incidence of gynecomastia in men infected with HIV and treated with highly active antiretroviral therapy. *Scand J Infect Dis*. 2001;33(7):559–60.
257. Meerkotter D. Gynaecomastia associated with highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Radiol Case Rep*. 2010 Jan;4(7):34–40.
258. Ramos JT, Melvin D, Medin G, Compagnucci A, Bleier J, Barkley L, et al. Neurocognitive and Quality of Life Outcomes in Children after Planned Treatment Interruptions: The Randomized PENTA 11 Trial. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection (CROI). Seattle, USA; 2012.
259. Wamalwa D, Benki-Nugent S, Langat A, Tapia K, Ngugi E, Moraa H, et al. Treatment Interruption in Infants following 24 Months of Empiric ART: Kenya. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection (CROI). Seattle, USA; 2012.
260. Palacios GC, Sanchez LM, Briones E, Ramirez TJ, Castillo H, Rivera LG, et al. Structured interruptions of highly active antiretroviral therapy in cycles of 4 weeks off/12 weeks on therapy in children having a chronically undetectable viral load cause progressively smaller viral rebounds. *Int J Infect Dis*. 2010;14(1):e34–40.
261. Caring for those growing up with HIV. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2013;382(9886):2.
262. Donegan K, Doerholt K, Judd A, Lyall H, Menson E, Butler K, et al. Lopinavir dosing in HIV-infected children in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Jan;32(1):45–50.
263. Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Risk Factors for Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children Outside the Hospital. *Pediatrics*. 2003 Feb 1;111(2):291–5.
264. Gavrilov V, Lifshitz M, Levy J, Gorodischer R. Unlicensed and off-label medication use in a general pediatrics ambulatory hospital unit in Israel. *Isr Med Assoc J*. 2000;2(8):595–7.
265. Tan E, Cranswick NE, Rayner CR, Chapman CB. Dosing information for paediatric patients: are they really “therapeutic orphans”? *Med J Aust*. 2003 Nov 17;179(4):195–8.

Esta Tesis Doctoral se terminó de imprimir
en Madrid el día 25 de Noviembre de 2013